



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”**



Mestrado Acadêmico em Ciências Biomoleculares e Farmacológicas

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO ACADÊMICO

JOÃO MIGUEL BARBOZA

**FARMACOMAGNETOGRAFIA PARA ANÁLISES DE
MATRIZES DE LIBERAÇÃO PROLONGADA**

BOTUCATU-SP

2025



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE
MESQUITA FILHO”**



Mestrado Acadêmico em Ciências Biomoleculares e Farmacológicas

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO ACADÊMICO

JOÃO MIGUEL BARBOZA

**FARMACOMAGNETOGRAFIA PARA ANÁLISES DE MATRIZES DE
LIBERAÇÃO PROLONGADA**

Dissertação de mestrado acadêmico apresentada ao Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, como requisito para a obtenção do título de Mestre em Ciências Biomoleculares e Farmacológicas.

Orientador: Prof. Dr. José Ricardo de Arruda
Miranda

BOTUCATU-SP

2025

B239f Barboza, João Miguel
Farmacomagnetografia para análises de matrizes de liberação
prolongada / João Miguel Barboza. -- Botucatu, 2025
52 p. : il., tabs., fotos

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP),
Instituto de Biociências, Botucatu
Orientador: José Ricardo de Arruda Miranda

1. Biomagnetismo. 2. Biosusceptometria de Corrente Alternada. 3.
Matrizes Hidrofílicas Magnéticas. 4. Farmacomagnetografia. I. Título.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Farmacomagnetografia para análises de matrizes de liberação prolongada

AUTOR: JOÃO MIGUEL BARBOZA

ORIENTADOR: JOSÉ RICARDO DE ARRUDA MIRANDA

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em Ciências, área: Física Biomolecular pela Comissão Examinadora:

Prof. Dr. JOSÉ RICARDO DE ARRUDA MIRANDA (Participação Virtual)
Departamento de Biofísica e Farmacologia / Instituto de Biociências de Botucatu Unesp

Prof. Dr. CARLOS ALEXANDRE HENRIQUE FERNANDES (Participação Virtual)
Departamento de Biofísica e Farmacologia / Instituto de Biociências de Botucatu - Unesp

Profa. Dra. LUCIANA APARECIDA CORA (Participação Virtual)
Universidade Estadual de Ciências da Saúde de Alagoas - UNCISAL

Botucatu, 01 de abril de 2025



Documento assinado digitalmente
FLÁVIA DANIELI MARTINS GODINHO
Data: 04/04/2025 10:00:48-0300
Verifique em <https://validar.it.gov.br>

FLÁVIA DANIELI MARTINS GODINHO
Assistente Técnico Administrativo I da Seção Técnica de Pós-Graduação
Instituto de Biociências de Botucatu – UNESP

AGRADECIMENTOS

Agradeço profundamente à Ilustre Grande Obra, por usar-me como instrumento e deixar-me operá-la, e pelo conforto promovido ao cruzar meu deserto pessoal!

Agradecimentos especiais à minha genitora, Lília, à sua genitora Lídia, e demais parentes e familiares que me acompanharam até aqui!

Ilustres agradecimentos à Aparecido Gama, sua grandeza dispensa comentários!

Agradeço ao meu orientador Prof. Dr. José Ricardo de Arruda Miranda por me proporcionar conhecimento, aprendizado e maturidade!

Agradeço a Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” e todos os seus servidores!

Agradecimentos a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Processo: 88887.829095/2023-00) e a Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (Processo: 2021/09829-4) pelo financiamento!

Por último, não menos importante, aos meus companheiros de laboratório, meu muito obrigado!

“As above, so below. As within, so without. As the universe, so the soul.”

O Caibalion

RESUMO

A via de administração oral é amplamente utilizada devido a sua comodidade, facilidade no estabelecimento de terapêuticas e à possibilidade de aplicação de sistemas gastrorretentivos para a liberação controlada de fármacos. Isso promove vantagens como menor frequência de ingestão de comprimidos e baixa flutuação nas concentrações sanguíneas. Dentre os comprimidos de liberação prolongada, destacam-se as matrizes hidrofílicas, que funcionam por meio do intumescimento da matriz, formando uma camada de gel onde a liberação ocorre por difusão. Diante da necessidade de investigar a liberação, foram realizados testes *in vitro* e *in vivo* de controle de qualidade e monitoramento, incluindo friabilidade, dissolução e *uptake*. Além dos métodos farmacocinéticos padrão, este estudo se destaca pela implementação de uma metodologia biomagnética denominada biosusceptometria de corrente alternada (BAC). Essa técnica é capaz de detectar oscilações no campo magnético induzido, sendo aplicada tanto *in vivo* como *in vitro* (no TGI humano) para o monitoramento online dos mecanismos de intumescimento e localização da matriz, além de possibilitar a realização da farmacomagnetografia, associando análises farmacocinéticas e biomagnéticas. Ao analisar a performance das três formulações propostas (F1, F2 e F3) em termos de dissolução, *uptake* e monitoramento com BAC, a formulação F3 se destaca por apresentar um aumento de área e perfil de liberação desejáveis. No protocolo *in vivo*, realizado com participantes humanos em dois estados prandiais diferentes (jejum e alimentado), foi possível confirmar que o estado prandial interfere na motilidade e biodisponibilidade, com aumento significativo nos parâmetros de tempo de retenção gástrica (TRG - jejum: $65 \pm 7,75$ min; alimentado: $112,5 \pm 15,73$ min) e tempo de trânsito orocecal (TTOC - jejum: $182,5 \pm 22,8$ min; alimentado: $269,17 \pm 53,14$ min) além de um pico de concentração sérica máximo mais acentuado e precoce para o jejum ($3,74 \mu\text{g/mL}$ – 2 horas) em relação ao alimentado ($2,71 \mu\text{g/mL}$ – 4 horas). Portanto, a biosusceptometria de corrente alternada se mostra eficiente e eficaz no monitoramento online de matrizes hidrofílicas magnéticas pelo TGI humano, destacando-se como uma valiosa metodologia na análise e caracterização de formas farmacêuticas sólidas.

Palavras-chave: matrizes hidrofílicas, biosusceptometria de corrente alternada, tempo de retenção gástrica, tempo de trânsito orocecal.

ABSTRACT

Currently, the oral route is widely used, due to its convenience, easy therapeutic establishment and the possibility of applying gastroretentive systems, enabling prolonged release of drugs. Among the advantages are reduced tablet ingestion frequency and low fluctuation in blood concentrations. Among the prolonged release tablets, hydrophilic matrices stand out. In terms of their functioning, this occurs due to the swelling of the matrix, then forming a gel layer where the release will occur by diffusion. Due to the need of investigation on these matrices' liberation, *in vitro* and *in vivo* quality control and monitoring tests were conducted, including friability, dissolution, and uptake. In addition to standard pharmacokinetic methods, this study highlights the implementation of a biomagnetic methodology called alternate current biosusceptometry (ACB). This method can detect oscillations in the induced magnetic field and can be applied both *in vivo* and *in vitro* (in the human GI tract) for online monitoring of swelling mechanisms and matrix identification, in addition, ACB system allows the application of the pharmacomagnetography, by allying biomagnetic and pharmacokinetic analysis. Analyzing the performance of the three proposed formulations (F1, F2, and F3) regarding dissolution, uptake, and ACB monitoring, formulation F3 stands out by presenting desirable area increase and dissolution profile. In relation to the *in vivo* protocol, conducted with human participants in two different prandial states, fasting and fed, the study confirmed that the prandial state affects motility and bioavailability by the identification of an increase in the gastric retention time (GRT) (TRG - fasting: $65 \pm 7,75$ min; fed: $112,5 \pm 15,73$ min) and oro-caecal transit time (OCTT) (TTOC - fasting: $182,5 \pm 22,8$ min; fed: $269,17 \pm 53,14$ min), in addition, a more pronounced and earlier peak in maximum serum concentration was observed for the fasting state ($3,74 \mu\text{g/mL}$ – 2 hours) compared to the fed state ($2,71 \mu\text{g/mL}$ – 4 hours). Therefore, alternate current biosusceptometry proves itself efficient and effective in online monitoring of magnetic hydrophilic matrices through the human GI tract, standing out as a valuable methodology for the analysis and characterization of solid dosage forms.

Keywords: hydrophilic matrices, alternate current biosusceptometry, gastric retention time, oro-caecal transit time.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de funcionamento de sensor BAC.

Figura 2. Diagrama esquemático representando um aparato USP II, método de pás.

Figura 3. Curva analítica do metronidazol para meio gástrico simulado.

Figura 4. Curvas de Liberação (esquerda) e Aumento de massa (direita) das formulações F1, F2 e F3.

Figura 5. Escaneamentos magnéticos das formulações F1, F2 e F3 nos tempos 0 e 360 minutos.

Figura 6. Monitoramento magnético in vivo do participante 1 em jejum e alimentado.

Figura 7. Curva analítica do metronidazol para plasma sanguíneo.

Figura 8. Monitoramento magnético in vivo do participante 5 em jejum e alimentado.

Figura 9. Exemplos do participante 5 em estado jejum e alimentado no tempo de 45 minutos. Escaneamentos BAC utilizando sensor mono sob a região de projeção gástrica

Figura 10. Curva sérica e magnética (farmacomagnetografia) apresentando dados de localização e biodisponibilidade(A), somente sérica (biodisponibilidade do fármaco) (B) e somente magnética (localização da FFS) (C).

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Composição das Formulações F1, F2 e F3.

Tabela 2. Fator de similaridade (f_2) para todos os perfis de dissolução.

Tabela 3. Eficiência de Dissolução dos diferentes perfis (F1, F2 e F3) em intervalos de tempo definidos.

Tabela 4. Modelo de Korsmeyer-Peppas para as formulações F1, F2 e F3.

Tabela 5. Correlação do aumento de área física e magnética.

Tabela 6. Parâmetros de trânsito gastrointestinal (TRG e TTOC).

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1. Variação de Fluxo Magnético

Equação 2. Lei da Indução de Faraday

Equação 3. Fator similaridade f_2

Equação 4. Eficiência de dissolução ED %

Equação 5. Modelo de Korsmeyer-Peppas

SIGLAS E ABREVIATURAS

BAC – Biosusceptometria de corrente alternada

TGI – Trato gastrointestinal

TRG – Tempo de retenção gástrica

TTOC – Tempo de trânsito orocecal

ACB – Alternating current biosusceptometry

GIT – Gastrointestinal tract

GRT – Gastric retention time

OCTT – Orocaecal transit time

FFS – Forma farmacêutica sólida

HPMC – Hidroxipropilmetilcelulose

SQUID – Superconducting quantum interference device

RM – Ressonância magnética

ED – Eficiência de dissolução

ASC – Área sob a curva

ASCTR – Área sob a curva total de retângulo

CNC – Computer numeric control

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

CEP-FMB – Comissão de ética em pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	13
2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA	17
3. OBJETIVO.....	18
4. METODOLOGIA	19
4.1 Materiais	19
4.2 Equipamentos	19
4.3 Confeção de matrizes hidrofílicas magnéticas.....	19
4.4 Controle de Qualidade de Comprimidos.....	20
4.4.1. <i>Teste de Friabilidade</i>	20
4.5 Curva Padrão – Metronidazol (pH 1,2) <i>in vitro</i>	21
4.6 Teste de Dissolução	21
4.7 Análises de Perfil de Dissolução.....	22
4.7.1 <i>Fator de Similaridade (f2)</i>	22
4.7.2 <i>Eficiência de Dissolução (ED %)</i>	22
4.7.3 <i>Modelo de Korsmeyer-Peppas</i>	23
4.8 Teste de Uptake	23
4.9 Escaneamento BAC <i>in vitro</i>	24
4.10 Protocolo <i>in vivo</i>	24
4.10.1 <i>Fase I – Monitoramento BAC: Estado Prandial – Jejum</i>	24
4.10.2 <i>Fase II – Monitoramento BAC: Estado Prandial - Alimentado</i>	25
4.11 Ensaio Farmacocinéticos.....	25
4.11.1 <i>Curva Padrão – Metronidazol (plasma)</i>	25
4.11.2 <i>Processamento das Amostras de Plasma para Análise CLUE</i>	26
5. RESULTADOS E DISCUSSÃO	27
5.1 Curva Padrão – Metronidazol (pH 1,2)	27
5.2 Uptake e Dissolução.....	27
5.3 Análise das Curvas de Dissolução (F1, F2 e F3).....	29
5.3.1 <i>Fator Similaridade (f2)</i>	29
5.3.2 <i>Eficiência de Dissolução (ED %)</i>	29
5.3.3 <i>Modelo de Korsmeyer-Peppas</i>	30
5.4 Ensaio BAC <i>in vitro</i>	31
5.5 Avaliação Comparativa das Formulações	32
5.6 Protocolo BAC <i>in vivo</i>	33
5.7 Farmacomagnetografia – Conceito de Prova	35

5.7.1 Curva Padrão – Metronidazol (plasma)	35
5.7.2 Análises Magnéticas e Séricas	36
6. CONCLUSÃO	42
7. REFERÊNCIAS	43
ANEXO 1 – CONFEÇÃO DE SENSORES BAC	49
ANEXO 2 – INFORMAÇÃO NUTRICIONAL DE ALIMENTOS OFERTADOS.....	51

1. INTRODUÇÃO

Dentre as vias de administração de medicamentos, a via oral se destaca pela facilidade de ingestão, não-invasividade e mais comodidade em relação a vias parenterais como intramuscular e intravenosa (1,2). Nesse âmbito, as formas farmacêuticas sólidas (FFS), especialmente os comprimidos, são os mais frequentemente prescritos, apresentando vantagens como: portabilidade, insipidez e possibilidade de implementação de sistemas de liberação prolongada (3).

A capacidade de promover a liberação do fármaco ao longo do tempo é o que define um sistema de liberação prolongada, mantendo os níveis terapêuticos por mais tempo no plasma sanguíneo (4). Sistemas gastrorretentivos são um dos tipos de sistemas de liberação prolongada, cujo principal objetivo é a retenção da FFS no estômago, ocasionando em um aumento do tempo de retenção gástrica (TRG) e progressivamente liberando o fármaco, mantendo controle sob a absorção (5,6).

Entre os principais sistemas gastrorretentivos estão: Sistemas flutuantes, caracterizados pela ação de flutuar no suco gástrico, sistemas de bioadesão na mucosa gástrica, promovendo adesão na parede gástrica e sistemas expansíveis, caracterizando-se pelo aumento de área do comprimido, dificultando sua passagem piloro (5,7). Matrizes hidrofílicas fazem parte dos sistemas expansíveis, e seu desempenho é dependente de parâmetros físicos e fisiológicos como força de compressão dos comprimidos, pH e motilidade (8–10).

Quanto ao mecanismo de liberação do fármaco em sistemas matriciais, esse é dado pelo intumescimento, ou seja, aumento de tamanho, processo que ocorre devido a presença de polímeros sintéticos derivados de celulose, como a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), diversos tipos são apresentados no mercado, variando em porosidade e viscosidade do polímero (11,12). Conforme o comprimido intumescer, uma camada de gel é formada pela absorção do meio, o comprimido apresenta um aumento gradativo de volume, e a liberação ocorre via difusão pela camada de gel. O aumento de volume causado pelo processo de intumescimento faz com que a matriz não consiga passar pelo piloro, caracterizando as matrizes hidrofílicas como sistemas de liberação prolongada (gastrorretentivos) (13–15).

Em estudos *in vivo*, o maior desafio relacionado à eficiência de sistemas gastrorretentivos, além de parâmetros biofarmacêuticos, são os parâmetros do trato gastrointestinal (TGI), entre eles a motilidade gástrica (16).

O complexo migratório motor (CMM), é um ciclo recorrente no estômago, composto de quatro fases consecutivas que ocorrem em um período médio de 1,5 a 2 horas (17). A Fase I (45 a 60 minutos), ou fase de quiescência, se caracteriza por um período de inatividade motora, apresentando pouca ou nenhuma contração do TGI. A Fase II (30 – 45 minutos) é caracterizada por um aumento gradual na frequência e intensidade de contração, porém sem a formação de ondas peristálticas. A Fase III (5 – 15 minutos) é caracterizada por alta incidência de contrações e formação de ondas peristálticas (“*housekeeper waves*”), durante essa fase sólidos indigestos são removidos. Estudos demonstram que a somatostatina e serotonina podem inibir a ocorrência da Fase III na porção antral do estômago (18–20). Já a Fase IV representa o período de transição, apresentando uma diminuição gradativa da ocorrência de contrações intensas até o início da fase de quiescência. As fases do CMM podem alterar parâmetros significativos do TGI como o TRG e conseqüentemente o tempo de trânsito orocecal (TTOC) (5,21,22).

Nesse contexto de definição de perfis biológicos torna-se de suma importância a implementação de métodos eficazes em monitorar o comportamento de FFS nas mais diversas situações, tanto *in vitro* como *in vivo*.

Antes de um lote de comprimidos ser disponibilizado para uso, é crucial garantir que esse atenda aos rigorosos padrões de qualidade estabelecidos pelas normas farmacêuticas, no caso do Brasil, as normas são descritas na Farmacopeia Brasileira, disponibilizada pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Diversos testes são conduzidos para que seja garantida a qualidade das FFS, tais como massa média, friabilidade (resistência à abrasão) e dissolução para obtenção do perfil de liberação *in vitro* do fármaco modelo. Esses procedimentos são fundamentais para a validação de um lote antes de sua comercialização (23–27).

Quanto a avaliação das FFS ao longo do TGI, diversas técnicas são propostas, porém a considerada padrão ouro para tal prática é cintilografia. Esse método envolve a marcação da FFS com um radionuclídeo, normalmente o Tc ^{99m} (Tecnécio 99 metaestável), emitindo radiação gama que é monitorada através de uma gama câmara (28,29). Além do envolvimento da radiação ionizante, outras complicações como preparo

complexo, utilização de radiofármacos, necessidade de um ambiente blindado e alto custo (dificuldade de acesso) acabam por limitar essa metodologia (30,31).

Uma alternativa aos métodos dependentes de radiação ionizante, são os métodos biomagnéticos capazes de monitorar de maneira não-invasiva as FFS ao longo do TGI tanto em humanos quanto animais. Essas metodologias são capazes de aferir campos magnéticos remanescentes ou resultantes de atividade elétrica ou presença de materiais magnéticos que gerem sinais quando expostos a campos magnéticos aplicados externamente (32,33).

Dentre os métodos biomagnéticos se destacam os dispositivos supercondutores de interferência quântica (SQUID – do inglês *Superconducting Quantum Interference Device*), ressonância magnética (RM) e a biosusceptometria de corrente alternada (BAC). Quanto aos SQUID, estes são capazes de aferir campos remanescentes, ou seja, a amostra alvo necessita de magnetização externa. Sua alta sensibilidade de detecção acaba por dificultar o arranjo instrumental, sendo o aparato altamente influenciado pelo campo magnético da Terra, necessitando então de um ambiente magneticamente blindado, se tornando uma metodologia de alta complexidade de operação e alto custo (29,34–36).

Apesar da alta sensibilidade e alta resolução espacial da RM, sua utilização se torna complexa em termos operacionais, sendo necessária uma adequação a rotina clínica ou a necessidade de um equipamento dedicado somente à pesquisa. Além do alto custo e demanda de mão de obra específica para realização desse procedimento, sendo necessário também a utilização de contrastes na visualização das FFS (37–39).

Diante das metodologias apresentadas, a biosusceptometria de corrente alternada (BAC) se apresenta com uma série de vantagens como: não dependência de ambiente blindado, capacidade de aferição de suscetibilidade magnética do material eliminando a necessidade de magnetização externa, portabilidade, facilidade na elaboração de arranjos instrumentais e confecção mais simples de sensores. Esse sistema apresenta alta resolução temporal, limitado apenas pela capacidade da placa de aquisição de dados, combinando a possibilidade de monitoramento online, não-invasividade e baixo custo.(8,40,41)

Para que uma FFS seja avaliada utilizando o sistema BAC, é necessário a utilização de um traçador magnético, nesse caso a ferrita de manganês, para que a FFS gere aumento de sinal captado pelo sensor BAC. Portanto as matrizes hidrofílicas manufaturadas são denominadas matrizes hidrofílicas magnéticas. Vale ressaltar que

estudos prévios mostram que a ferrita é um material inerte, não sendo nocivo a saúde de humanos ou animais e totalmente eliminada nas fezes (42–44).

O Laboratório de Biomagnetismo da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, conduzido pelo Prof. Titular José Ricardo de Arruda Miranda, tem utilizado a BAC em diversas áreas de pesquisa como motilidade gastrointestinal de cães, ratos e humanos, também em nanotecnologia (utilizando nanopartículas de óxido de ferro) e instrumentação. No que se diz respeito às FFS, o sistema BAC já foi utilizado para avaliar comprimidos desintegrantes, influência de forças de compressão na desintegração, comprimidos desintegrantes revestidos, matrizes flutuantes, administração concomitante de fármacos utilizando inibidor de bomba de prótons e procinéticos além de ser utilizado para a construção de abordagens multinstrumentais como a farmacomagnetografia (42–50).

O termo farmacomagnetografia começou a ser utilizado em 2010 por Weitschies, e se refere a associação de metodologias de monitoramento de marcadores magnéticos, no caso desse estudo, a BAC, com metodologias farmacocinéticas padrão como a quantificação sérica do fármaco. Seguindo a mesma lógica do termo farmacocintilografia, onde a metodologia utilizada é a cintilografia, surge então a terminologia farmacomagnetografia. Essa abordagem multinstrumental vem sendo utilizada amplamente para o monitoramento das mais diversas formas farmacêuticas sólidas *in vivo* (29,51–54).

O presente estudo tem como objetivo a avaliação de mais uma FFS utilizando a BAC, dessa vez as matrizes hidrofílicas. Para tanto serão avaliadas diferentes formulações envolvendo diferentes tipos de HPMC (K15M e K100LV) e suas combinações na composição de matrizes hidrofílicas magnéticas (MHM), com foco no perfil de dissolução e no mecanismo de intumescimento. Além disso, também foi proposta a realização de avaliações *in vivo* afim de investigar a performance e monitorar essas FFS ao longo do TGI humano, além de avaliar a biodisponibilidade do fármaco por meio da elaboração de um conceito de prova baseado em farmacomagnetografia.

2. FUNDAMENTAÇÃO TEÓRICA

O sistema BAC opera como um transformador duplo de fluxo magnético composto por dois pares de bobinas, sendo o par mais distante da amostra atuando como sistema de referência e o par mais próximo da amostra como sistema de medida, estando as bobinas detectoras arrançadas na forma gradiométrica de primeira ordem (40,57–59). Quando um material magnético é aproximado do sistema de medida ocorre um desbalanceamento do fluxo magnético e é possível observar um aumento de sinal elétrico. Tal sinal pode ser aferido, digitalizado e registrado com o auxílio de um amplificador lock-in, uma placa de conversão A/D (analógico/digital) e um computador conforme apresentado pela Figura 1 abaixo.

Cada par de bobinas de detecção tem N_d espiras, área A_d , e cada bobina de indução com N_i espiras e uma área A_i , separadas por uma distância denominada linha de base, a fim de diminuir a interferência mútua entre elas. As características específicas como bitola do fio, número de espiras, linha de base e demais informações estão contidas no **ANEXO 1 – Confeção de Sensores BAC.**

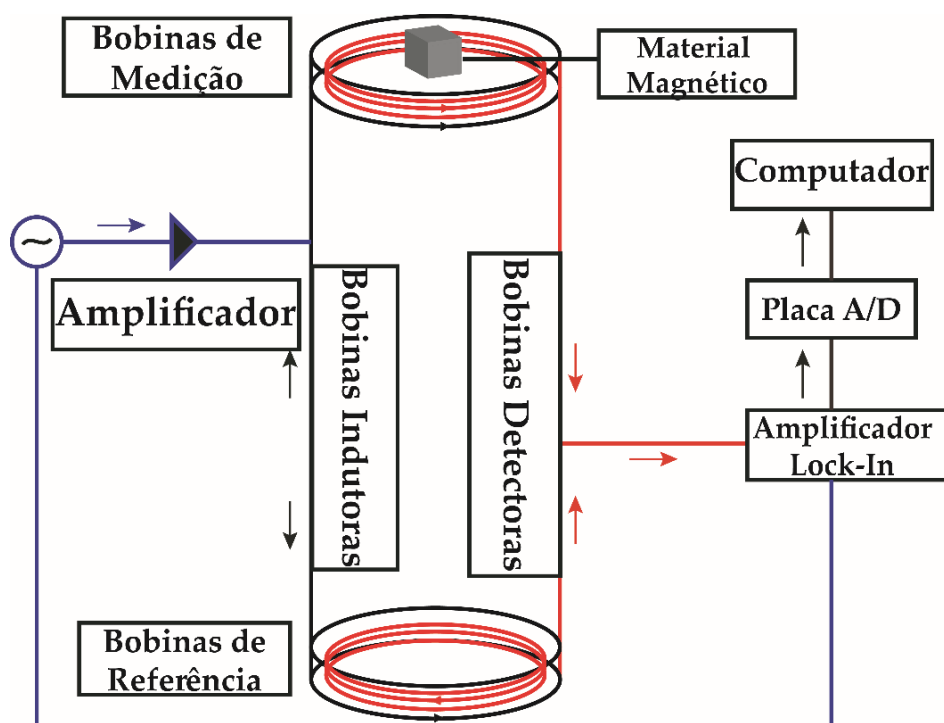


Figura 1. Diagrama de funcionamento de sensor BAC. *Fonte:* adaptado de Rodrigues et. al (2024)(41).

A resposta do biosusceptômetro à presença de material magnético no par de bobinas de medição pode ser descrita pela variação de fluxo magnético (Φ_d), cuja equação encontra-se abaixo:

Equação 1. Variação de Fluxo Magnético

$$\Phi_d = \frac{1}{\mu_0 I_d} \int \chi(\vec{r}) \vec{B}_a \cdot \vec{B}_d \, dV$$

Sendo μ_0 a permeabilidade magnética no vácuo, I_d a corrente induzida nas bobinas detectoras, χ a susceptibilidade magnética do traçador, $\vec{B}_a$ o campo magnético induzido, e $\vec{B}_d$ o campo recíproco da bobina detectora, de acordo com o teorema da reciprocidade.

O sinal elétrico captado na bobina detectora pode ser descrito pela Lei da Indução de Faraday expressa abaixo:

Equação 2. Lei da Indução de Faraday

$$V = \frac{d\Phi_d}{dt} = \frac{d}{dt} \left[\frac{1}{\mu_0 I_d} \int \chi(\vec{r}) \vec{B}_a \cdot \vec{B}_d \, dV \right]$$

Os monitoramentos realizados com sensores BAC podem ser armazenados e representados por matrizes temporais e espaciais, possibilitando sua manipulação para obtenção de, respectivamente, sinais e imagens sequenciais em intervalos de tempo definidos. Essas imagens são submetidas ao processamento em ambientes de programação como Python® a fim de aumentar sua qualidade.

3. OBJETIVO

Avaliar a influência de diferentes tipos e combinações de HPMC *in vitro*, quanto ao perfil de dissolução, intumescimento e monitoramento *in vivo* das MHM ao longo do TGI humano empregando a BAC. Quanto aos objetivos específicos, se apresentam:

- Obter três diferentes formulações de MHM;
- Realizar o controle de qualidade dos comprimidos confeccionados (massa média, friabilidade, perfil de dissolução, uptake);
- Avaliar o processo de intumescimento *in vitro* utilizando sensor BAC;
- Otimizar e obter a melhor formulação para aplicação em protocolo *in vivo*;
- Estabelecer protocolo *in vivo*, para monitoramento, utilizando sensor BAC, das matrizes hidrofílicas ao longo do TGI humano.
- Avaliar a biodisponibilidade do fármaco modelo por meio da aplicação da farmacomagnetografia (conceito de prova).

4. METODOLOGIA

4.1 Materiais

Os materiais utilizados para confecção e análises das MHM: Metronidazol (Sigma Aldrich, São Paulo, Brasil); Metronidazol (Audaz, São Paulo, Brasil); Hidroxipropilmetilcelulose (Methocel®, gentilmente cedido por Colorcon, Cotia, Brasil); Ferrita de Manganês – MnFe_2O_4 , $75 < \varnothing < 95 \text{ }\mu\text{m}$ (Br4Science, Botucatu, Brasil); Lactose (Henrifarma, São Paulo, Brasil); Estearato de Magnésio (Henrifarma, São Paulo, Brasil); Coluna Acquity UPLC® BEH C18 ($1,7 \text{ }\mu\text{m}$ $2,1 \times 50 \text{ mm}$; Waters®, EUA); Acetonitrila (Tedia, Rio de Janeiro, Brasil); Metanol (Tedia, Rio de Janeiro, Brasil); Ácido acético glacial (Sigma, São Paulo, Brasil).

4.2 Equipamentos

Os equipamentos utilizados para confecção e análises das MHM: Prensa hidráulica MA-90 (Marconi, São Paulo, Brasil); Matriz e punção de 12 mm (Erweka EKO™); Balança analítica XP 204 (Mettler Toledo, São Paulo, Brasil); pHmêtro Seven Multi (Mettler Toledo, São Paulo, Brasil); Spectrofotômetro UV – Nanodrop 2000 (ThermoFisher, Waltham, USA); Biosusceptômetro de Corrente Alternada – Monocanal (Br4Science, Botucatu, Brasil); Friabilômetro modelo 300-1 (Nova Ética, São Paulo, Brasil); Dissolutor modelo 299 – Aparato USP II (Nova Ética, São Paulo, Brasil); Waters® Acquity HClass, equipado com detector *UV-Vis Photodiode Array* (Acquity UPLC® PDA); Liofilizador (Labconco, modelo FreeZone 2.5, EUA); Centrífuga Hermle Z 326 K (Labnet, Alemanha).

4.3 Confecção de matrizes hidrofílicas magnéticas

MHM de 1,1g contendo 100 mg de metronidazol (MNZ) como fármaco modelo foram obtidas a partir do método de compressão direta com matriz e punção de 12 mm, sendo utilizada força de compressão de 30 kN e ferrita de manganês como traçador magnético ($75 < \varnothing < 95 \text{ }\mu\text{m}$). Além da ferrita e do fármaco modelo foram utilizados os excipientes estearato de magnésio (lubrificante), lactose (diluyente) e HPMC K100LV e K15M (polímero hidrofílico) responsável pelo intumescimento e formação da camada de gel no comprimido.

Foram desenvolvidas três formulações de matrizes hidrofílicas magnéticas, variando a proporção e o tipo de HPMC, para posterior realização de testes de uptake,

perfil de dissolução e escaneamento BAC. As composições das formulações F1, F2 e F3 estão apresentadas na Tabela 1 abaixo.

Tabela 1. Composição das formulações F1, F2 e F3.

Excipientes	Formulação		
	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)
Methocel® K100LV	0	6.25	12.5
Methocel® K15M	25	18.75	12.5
Metronidazol	10	10	10
Ferrita de Manganês	50	50	50
Estearato de Magnésio	0.5	0.5	0.5
Lactose	14.5	14.5	14.5
Total	100	100	100

4.4 Controle de Qualidade de Comprimidos

Os testes de controle de qualidade conduzidos foram teste de massa, altura e diâmetro médios e teste de friabilidade. Todos os testes foram realizados de acordo com as especificações da Farmacopeia Brasileira 6ª edição (2019) (23).

Logo após a confecção dos comprimidos foram mensurados massa, diâmetro e altura de cada comprimido do lote com auxílio de balança analítica e paquímetro. Assim são determinados os parâmetros massa, altura e diâmetro médios que serão utilizados posteriormente nos testes de friabilidade, *uptake* e para o cálculo de aumento de área.

4.4.1. Teste de Friabilidade

Esse teste tem por objetivo a determinação da resistência dos comprimidos à abrasão, quando submetidos a estresse mecânico. Os comprimidos foram alocados em um friabilômetro, e expostos a rotações (25 rpm) durante 4 minutos.

Após a remoção do resíduo de pó dos comprimidos, a massa é aferida novamente, a friabilidade será a diferença entre a massa inicial e final expressa em porcentagem. O lote de comprimidos é considerado aprovado no teste mediante perda de até 1,5% da massa original, e não apresentando quebra, rachaduras ou lascas

4.5 Curva Padrão – Metronidazol (pH 1,2) *in vitro*

Para obtenção da curva padrão, concentrações conhecidas de metronidazol foram preparadas (0; 3,125; 6,25; 12,5; 25; 50; 100 e 200 µg/mL) utilizando meio ácido, simulando o pH gástrico (HCl 0,1 N corrigido para pH 1,2). As amostras então foram levadas e analisadas via espectrofotometria UV/Vis em comprimento de onda de 277 nm. O comprimento de onda de 277 nm foi estabelecido realizando varredura num intervalo de 200 – 400 nm e com base na literatura (55).

A partir das análises foi obtida uma curva de absorbância em função da concentração, utilizando o método de regressão linear é possível obter a equação de reta da curva. O coeficiente linear e angular da curva foi posteriormente utilizado para quantificação da concentração das amostras do teste de dissolução.

4.6 Teste de Dissolução

O teste de dissolução foi realizado em quintuplicata, utilizando de um Dissolutor Aparato USP II (método de pás) conforme Figura 2 de acordo com a metodologia predita na Farmacopeia Brasileira (2019) (23). O objetivo do teste é a obtenção do perfil de dissolução e liberação do metronidazol em cada uma das formulações propostas.

Aparato USP II - Método de Pás

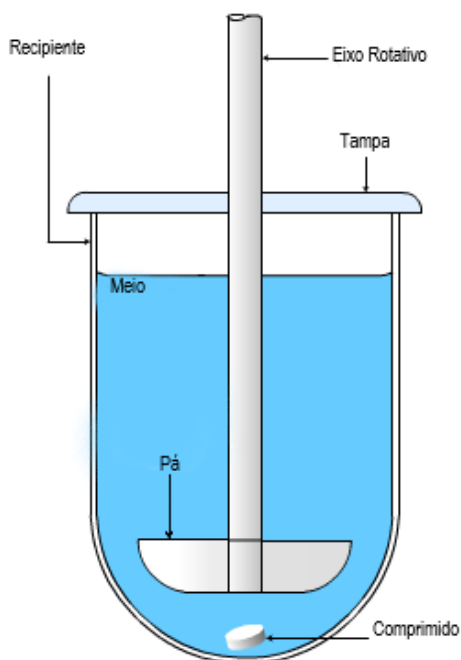


Figura 2. Diagrama esquemático representando um aparato USP II, método de pás.

Os comprimidos são posicionados no dissolutor contendo 900 mL de meio gástrico simulado (HCl 0,1N corrigido para pH 1,2) e submetidos a agitação (75 rpm). Alíquotas de 1 mL foram coletadas (com reposição do meio) em intervalos de: 0 (branco), 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270, 300, 330 e 260 minutos. Posteriormente as amostras foram submetidas à espectrofotometria UV/Vis, cada amostra foi mensurada três vezes (triplicata) em comprimento de onda de 277 nm, para obtenção dos valores de absorbância, para posterior processamento de dados utilizando o método descrito na seção **Curva Padrão – Metronidazol (pH 1,2)**.

4.7 Análises de Perfil de Dissolução

Com o intuito de analisar o perfil de dissolução das diferentes formulações foram utilizados os modelos independentes: fator de similaridade (f2) e eficiência de dissolução (ED) e o modelo dependente de Korsmeyer-Peppas. Para aquisição de tais fatores foi utilizado o suplemento DDSolver no Microsoft Excel.

4.7.1 Fator de Similaridade (f2)

Esse fator é empregado quando se deseja comparar a título de semelhança as frações de fármaco dissolvidas de diferentes amostras. O fator f2 é expresso pela fórmula abaixo:

Equação 3. Fator de similaridade f2.

$$f2 = 50 \cdot \log \left\{ \left[1 + \left(\frac{1}{n} \right) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \cdot 100 \right\}$$

Onde R_t é o valor de dissolução da amostra referência, T_t é o valor de dissolução da amostra teste e n é o número de pontos (intervalos temporais). Se o valor de f2 estiver entre 50 e 100 os perfis de dissolução são considerados similares.

Nesse estudo a amostra considerada referência foi o perfil de dissolução da formulação F1.

4.7.2 Eficiência de Dissolução (ED %)

Para cada amostra a eficiência de dissolução é calculada como a razão percentual da área sob a curva (ASC) até determinado intervalo de tempo t e pela área total sob a

curve de retângulo (ASCTR) definido pela ordenada (100%) e abscissa (56). A eficiência de dissolução é calculada utilizando a equação abaixo:

Equação 4. Eficiência de dissolução ED %.

$$ED (\%) = \frac{\int_0^t y(t) dt}{y_{100} \cdot t} \cdot 100$$

Onde y é a porcentagem de fármaco liberado no tempo t, y_{100} é o valor máximo de liberação e t é o tempo.

4.7.3 Modelo de Korsmeyer-Peppas

O perfil de liberação foi analisado utilizando o modelo matemático de Korsmeyer-Peppas, é um método semiempírico, relacionando exponencialmente a liberação do fármaco com o tempo, conforme descrito na equação abaixo:

Equação 5. Modelo de Korsmeyer-Peppas

$$f_t = \frac{M_t}{M_\infty} = kKP^n$$

Onde kKP é uma constante de características estruturais da forma farmacêutica, n é o expoente de liberação e M é a função de liberação fracional do fármaco.

4.8 Teste de Uptake

Visando avaliar o processo de intumescimento dos comprimidos, foi realizado teste de *uptake* em quintuplicata para cada formulação. O teste consistiu em posicionar as matrizes em béqueres contendo 900 mL de meio gástrico simulado (HCl 0,1N corrigido para pH 1,2), e foram retirados para mensuração de massa, altura e diâmetro com auxílio de paquímetro e balança analítica em intervalos determinados: 0, 30, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 270 e 300 minutos.

O *uptake*, é uma grandeza de diferença de massa, e é calculado através da diferença entre massa inicial e final expressa em termos de porcentagem. A partir dos dados obtidos é possível avaliar o processo de intumescimentos das diferentes formulações propostas.

4.9 Escaneamento BAC in vitro

Os comprimidos foram posicionados em recipiente de vidro contendo 900 mL de meio gástrico simulado (HCl 0,1N corrigido para pH 1,2). O escaneamento magnético foi realizado utilizando um sensor BAC, acoplado a uma máquina CNC (do inglês - *Computer Numeric Control*) que automatizou o movimento em uma grade de 81 pontos (9x9). Dessa maneira, utilizando o software LabVIEW® foi possível armazenar o valor do sinal elétrico médio registrado em cada um dos 81 pontos em dois intervalos de tempo pré-definidos: 0 e 360 minutos.

O sinal elétrico obtido então é processado em ambiente Python® para aquisição de imagens magnéticas capazes de demonstrar o processo de intumescimento das matrizes hidrofílicas.

4.10 Protocolo in vivo

Participaram do estudo seis voluntários hígidos com idade entre 19 e 21 anos, que não apresentavam qualquer disfunção motora ou uso regular de medicamentos que pudessem vir a interferir no trânsito gastrointestinal.

Todos os participantes foram devidamente informados sobre os procedimentos realizados e os objetivos da pesquisa. Além disso, todos assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE), conforme os termos estabelecidos pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu (CEP-FMB) sob o protocolo CAAE: 74344923.8.0000.5411.

Ao aderir ao protocolo de pesquisa, os participantes, comprometeram-se a comparecer ao Laboratório de Biomagnetismo em datas e horários previamente estabelecidos, sendo convidados a comparecer duas vezes, ambas em jejum.

4.10.1 Fase I – Monitoramento BAC: Estado Prandial – Jejum

De acordo com o protocolo estabelecido, nesse primeiro momento, os participantes foram instruídos a comparecer em jejum de oito horas. Uma grade de pontos 13x13 foi desenhada na região de projeção gástrica tendo como referência a cicatriz umbilical e outra grade na região cecal, tendo como referência o ponto de McBurney.

No início do procedimento, foi oferecido um comprimido magnético com auxílio de 200 mL de água a cada participante. Com auxílio do sensor BAC é determinada a região de intensidade máxima de sinal sobre a projeção gástrica; este ponto é anotado

utilizando sistema de coordenadas x e y com referência na cicatriz umbilical. Quinze minutos após ingestão do comprimido deu-se início ao monitoramento BAC sendo realizados em intervalos de tempo de 15 minutos.

Após a passagem do comprimido do estômago para o duodeno, foi oferecido ao participante uma refeição padrão, consistindo em uma lasanha Perdigão® de 600g e suco de laranja Del Vale®.

As informações nutricionais dos alimentos ofertados estão contidas no **ANEXO 2 – Informação Nutricional de Alimentos Ofertados**.

Os escaneamentos continuaram sendo realizados até a detecção do comprimido no ceco do participante.

4.10.2 Fase II – Monitoramento BAC: Estado Prandial - Alimentado

Semelhante a Fase I, os participantes foram instruídos a comparecer em jejum de oito horas. No entanto, ao chegarem ao local do procedimento, foi oferecido um lanche composto por pão de forma Seven Boys® com presunto suíno Perdigão e queijo mussarela Sadia®. O comprimido foi ingerido com 200 mL de suco de laranja Del Valle®. Após a ingestão do comprimido, iniciou-se o monitoramento BAC em intervalos de 15 minutos. Assim como na Fase I, após a detecção do esvaziamento gástrico, foi oferecida ao participante uma refeição padrão, consistindo em uma lasanha Perdigão® de 600g e suco de laranja Del Valle®.

As informações nutricionais dos alimentos ofertados estão contidas no **ANEXO 2 – Informação Nutricional de Alimentos Ofertados**.

Os escaneamentos continuaram sendo realizados até a identificação do comprimido no ceco do participante.

4.11 Ensaios Farmacocinéticos

A metodologia analítica utilizada para quantificação do metronidazol sérico, durante as análises *in vivo* foi a Cromatografia Líquida de Ultra Eficiência (CLUE).

4.11.1 Curva Padrão – Metronidazol (plasma)

Para obtenção da curva padrão, concentrações conhecidas de metronidazol foram preparadas (0; 0,1; 0,2; 0,5; 1; 2,5; 5 e 10 µg/mL) a partir de diluições fracionárias de

uma solução de fortificação (Metronidazol 10 µg/mL) em 500 µL de plasma. Posteriormente foram adicionados 2 mL de acetonitrila em cada amostra e centrifugadas a 4500 rpm e 4°C por 10 minutos, o sobrenadante foi transferido para novos tubos falcon de 15 mL, congelados a -80 °C e submetidos a liofilização em regime *overnight*.

No dia seguinte as amostras foram reconstituídas utilizando uma solução água:metanol (90:10, v/v), transferidas para tubos eppendorf, centrifugadas a 14000 rpm, 4° C por 10 minutos, o sobrenadante foi transferido para o vial de análise e injetado no equipamento de cromatografia.

4.11.2 Processamento das Amostras de Plasma para Análise CLUE

A extração do metronidazol das amostras de plasma dos voluntários foi realizada seguindo o protocolo estabelecido por Pires (2020) (60).

Adicionou-se 2 mL de acetonitrila em 500µL do plasma, as amostras foram centrifugadas a 4500 rpm, 4 °C por 10 minutos e o sobrenadante foi transferido para tubos falcon de 15 mL, posteriormente as amostras foram congeladas a -80 °C e submetidas a liofilização em regime *overnight*.

No dia seguinte as amostras liofilizadas foram reconstruídas com solução água:metanol (90:10, v/v) e transferidas para tubos eppendorf e centrifugadas a 14000 rpm, 4 °C por 10 minutos. O sobrenadante foi transferido para o vial de análise e injetado no equipamento de cromatografia.

5. RESULTADOS E DISCUSSÃO

5.1 Curva Padrão – Metronidazol (pH 1,2)

A Figura 3 apresenta a curva analítica do metronidazol para meio gástrico simulado (pH 1,2). A partir da curva obtida e da aplicação da regressão linear, foram determinados os parâmetros coeficiente linear e coeficiente angular da reta, que são posteriormente utilizados para o cálculo da liberação (%) do fármaco nos testes de dissolução (61,62).

A Figura 3 mostra que o coeficiente angular é 0,003908 ou seja indica a inclinação da reta ou a taxa de variação de y em relação a x, e o coeficiente linear é 0,005354 representando o valor de y quando x=0. Além disso, o coeficiente de correlação linear (R^2) obtido foi de 0,9923 indicando a qualidade de ajuste da reta, ou seja 99,23% da variabilidade da variável dependente y pode ser explicada pela variável independente x, indicando alta confiabilidade na curva obtida.

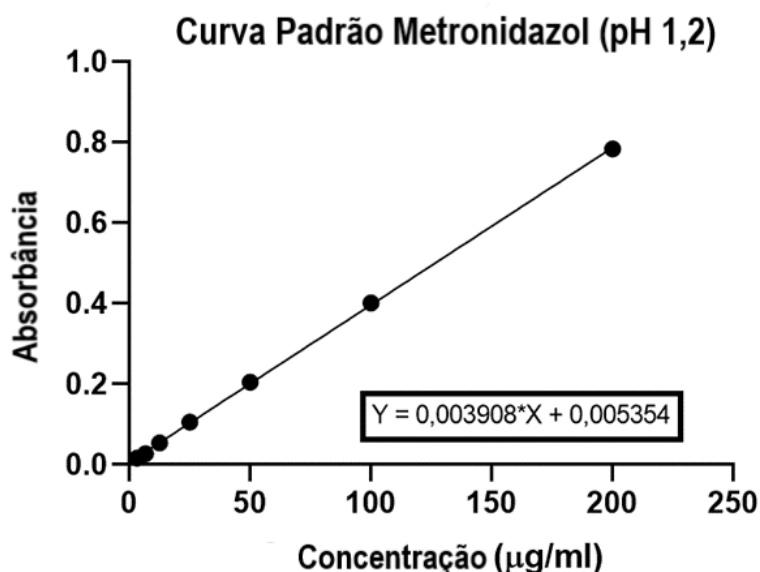


Figura 3. Curva analítica do metronidazol para meio gástrico simulado (pH 1,2).

5.2 Uptake e Dissolução

A Figura 4 demonstra as curvas de liberação do fármaco (à esquerda) e aumento de massa (à direita) ao longo do tempo das diferentes formulações utilizadas (F1, F2 e F3). Considerando que os comprimidos utilizados no estudo são matrizes hidrofílicas, ou seja, uma FFS de liberação prolongada, é esperado um aumento de massa (intumescimento) e liberação farmacológica estendida.

Ao observar os dados obtidos a partir da curva do perfil de liberação (Figura 4, esquerda), a formulação F2 se destaca, atingindo 71,63 % de liberação enquanto as formulações F1 e F3 apresentaram, respectivamente, 61,56 % e 65,99% de liberação. Em relação aos resultados de teste de uptake (aumento de massa), a formulação F1 se destaca atingindo 1,93g (0,83g ou 73,45% de aumento) enquanto as formulações F2 e F3 apresentaram 1,64 e 1,87g (0,54 e 0,77g ou 49,09% e 70% de aumento), respectivamente.

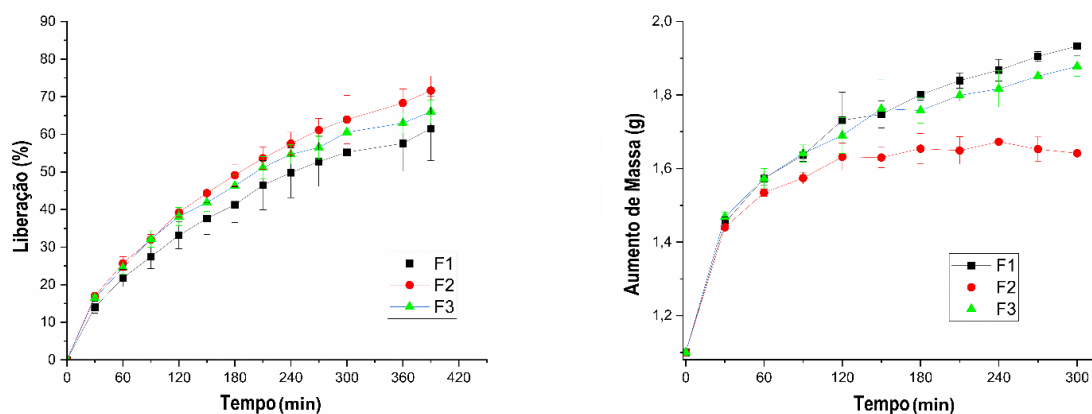


Figura 4. Curvas de Liberação (esquerda) e Aumento de massa (direita) das formulações F1, F2 e F3.

Considerando as características descritas pela literatura que definem uma matriz hidrofílica (intumescimento e liberação prolongada), é possível afirmar, pela observação dos gráficos apresentados na Figura 4, que a formulação F1 apresenta a melhor performance no teste de *uptake*, porém apresenta a pior performance no teste de dissolução. A formulação F2, essa apresentou a melhor performance no teste de dissolução, porém a pior performance no teste de *uptake*. As diferenças nos perfis de dissolução se devem principalmente a diferença de viscosidade entre os polímeros HPMC utilizados sendo o K15M mais viscoso que o K100LV, alterando o perfil de intumescimento e liberação.

Com base nos dados apresentados, fica claro que, ao analisar os testes de dissolução e *uptake*, a formulação F3 é a melhor escolha para o estabelecimento de um protocolo *in vivo*, pois mantém ambas as características (intumescimento e boa performance de liberação) dentro de intervalos desejáveis. Nota-se ainda que a tendência de saturação ocorre primeiramente para o *uptake*, ou seja, o aumento da variável independente (tempo) não resulta em crescimento significativo da variável dependente (aumento de massa ou liberação). No caso do *uptake* a tendência de saturação indica que os mecanismos envolvidos na absorção do meio atingiram ou se aproximam a saturação ou que existe um número limitado de captadores disponíveis. Para a liberação, a tendência

de saturação indica que a liberação atingiu seu ponto máximo, onde o aumento na concentração do fármaco não implica em aumento da liberação (63,64).

5.3 Análise das Curvas de Dissolução (F1, F2 e F3)

5.3.1 Fator Similaridade (f2)

O fator de similaridade corresponde a uma quantificação da semelhança entre as porcentagens dissolvidas em diferentes perfis. A Tabela 2 apresenta os resultados obtidos utilizando o *add-on* DDSolver no Microsoft Excel, um complemento para o software com foco em análise de dados de dissolução de fármacos. Esse *add-on* dispõe de ferramentas estatísticas e modelos matemáticos para avaliação e comparação de perfis de dissolução (65).

Tabela 2. Fator de similaridade (f2) para todos os perfis de dissolução.

Comparação (R - T)	Fator de Similaridade (f2)	Similaridade entre R e T
F1 - F2	56,23	Não
F1 - F3	66,89	Sim
F2 - F3	73,58	Sim

Os valores de f2 obtidos indicam que existe semelhança entre os perfis F1 e F3, e F2 e F3. Ao observar a Figura 4 (esquerda) observa-se que F2 apresenta uma maior taxa de liberação que F1, principalmente após os 180 minutos, corroborando com a não similaridade expressa pelo cálculo de f2. Quanto à F1 e F3, é possível observar semelhança no gráfico, demonstrando diferenças acentuadas que F1 – F2. Por fim F2 e F3 apresentam perfis semelhantes, com F2 superior. Essas diferenças podem ser associadas a composição das formulações, onde existem polímeros HPMC com maior e menor viscosidade e diferentes proporções (66,67).

5.3.2 Eficiência de Dissolução (ED %)

A Tabela 3 apresenta os dados obtidos de Eficiência de Dissolução (ED %), um importante fator para o desenvolvimento de formulações, atuando como garantia da liberação controla e habilitando a previsão do perfil de liberação *in vivo* em intervalos de tempo t definidos (30, 60, 120, 240, 300 e 360 min).

Os principais fatores que podem influenciar a eficiência de dissolução são as propriedades do fármaco e a composição da formulação. Também vale a pena ressaltar que o tamanho das partículas, pH do meio e temperatura podem influenciar na ED.

Tabela 3. Eficiência de Dissolução dos diferentes perfis (F1, F2 e F3) em intervalos de tempo definidos.

Eficiência de Dissolução (ED %)			
ED (t)	F1 (%)	F2 (%)	F3 (%)
ED (30)	7,01	8,49	8,24
ED (60)	10,89	12,83	12,24
ED (120)	16,56	19,62	19,05
ED (180)	20,64	24,57	23,15
ED (240)	24,89	28,77	27,33
ED (300)	27,62	31,96	30,27
ED (360)	30,78	35,81	32,99

Observando os dados apresentados na Tabela 3 e corroborando com a curva de liberação da Figura 4 (à esquerda), a formulação F2 apresenta melhor eficiência de dissolução, seguida pelas formulações F3 e F1. Ao se comparar as informações das Tabelas 2 e 3, os valores próximos da ED (360) de F1 e F3 corroboram com a similaridade entre eles, já a ED (360) de F1 e F2 apresenta uma diferença de 5,03% também corroborando com o perfil de não similaridade entre F1 e F2 (68,69).

5.3.3 Modelo de Korsmeyer-Peppas

A Tabela 4 a seguir demonstra os resultados da aplicação do modelo de Korsmeyer-Peppas para as três formulações propostas, destacando os parâmetros kKP e n. O parâmetro n determina o tipo de transporte do fármaco (sendo $0,45 < n < 0,89$: não fickiano) (70,71).

Tabela 4. Modelo de Korsmeyer-Peppas para as formulações F1, F2 e F3.

Korsmeyer-Peppas			
	kKP	n	Transporte
F1	1,98	0,58	Não Fickiano
F2	2,42	0,58	Não Fickiano
F3	2,65	0,55	Não Fickiano

Portanto, o transporte de fármacos das três formulações propostas é definido como Transporte Não Fickiano Tipo II ou transporte anômalo, ou seja, apresenta um comportamento de maior complexidade do que o descrito pela Lei de Fick. Em sistemas matriciais poliméricos, a liberação é influenciada pela reestruturação do material da matriz, o que corrobora com o retorno do modelo de Korsmeyer-Peppas como não fickiano, onde a curva de liberação não segue padrões lineares (63,72,73).

5.4 Ensaios BAC *in vitro*

A figura 5 apresenta o escaneamento magnético das 3 diferentes formulações propostas, sendo realizado em dois momentos: 0 e 360 minutos.

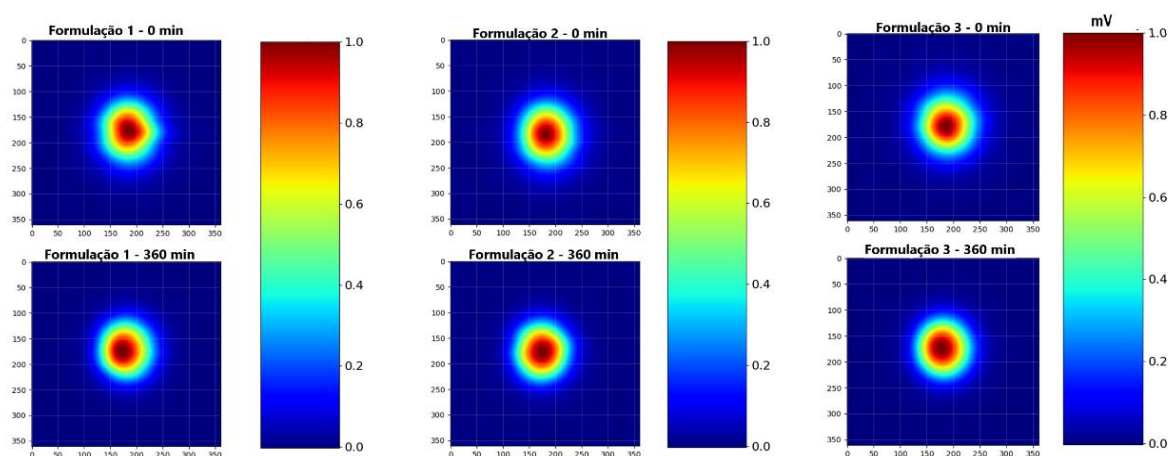


Figura 5. Escaneamentos magnéticos das formulações F1, F2 e F3 nos tempos 0 e 360 minutos.

No tempo 0, a imagem magnética apresenta intensidade de sinal máxima e uma área menor, devido ao traçador magnético concentrado no tamanho padrão do comprimido. Já no tempo final (360 minutos) a imagem apresenta maior área e menor intensidade de sinal indicando a dispersão do traçador magnético indicando o intumescimento do sistema.

Utilizando um algoritmo de quantificação de aumento de área baseado em máscaras binárias e conversão de pixels para milímetros quadrados, adotando um corte de 30% de intensidade máxima de sinal, foi possível quantificar o aumento de área obtido por imagens magnéticas para as formulações propostas: 0,803 cm², 0,622 cm² e 0,745 cm² para F1, F2 e F3 respectivamente.

A Tabela 5 apresenta a comparação entre o aumento de área física (obtido a partir dos dados adquiridos no teste de *uptake*) e o aumento de área magnética obtido pelos escaneamentos BAC.

Tabela 5. Correlação do aumento de área física e magnética.

Formulação	Aumento de área física (cm²)	Aumento de área magnética (cm²)	Diferença (%)
F1	0,725	0,803	11,901
F2	0,640	0,622	2,802
F3	0,547	0,745	36,183

A diferença acentuada entre o aumento de área física e magnética, principalmente nas formulações F1 e F3 pode ser explicado pela perda de material para o meio, uma vez que a matriz necessitava de manipulação para ser retirada do meio para aferir massa, diâmetro e altura. Além da perda de material, o algoritmo de quantificação no que diz respeito as interpolações e métodos de cortes de sinal (*threshold*) necessitam de maiores investigações. Isso na necessidade de realização de novas abordagens, com menor manipulação da FFS com intuito de avaliar o aumento de área, reforçando a utilização das metodologias magnéticas.

5.5 Avaliação Comparativa das Formulações

Em relação aos resultados referentes ao perfil de liberação, *uptake* e escaneamentos magnéticos *in vitro*, embora a formulação F2 tenha apresentado melhor perfil de dissolução (71,63%), apresentou o menor aumento de área magnética (0,622 cm²) e menor desempenho no teste de *uptake* (49,09%). Em contraste a formulação F1, essa apresentou o melhor desempenho no teste de *uptake* (73,45%), maior aumento de área magnética (0,803 cm²) e a menor liberação (61,56%).

Diante dessa perspectiva, a formulação escolhida para implementação no protocolo *in vivo* foi a formulação F3, pois apresenta boa performance tanto para o *uptake* (70%, próximo à melhor formulação F1: 73,45%) quanto dissolução (65,99%, semelhante à melhor formulação F2: 71,63%) e aumento de área magnética (0,745 cm², semelhante a melhor formulação F1: 0,803 cm²).

5.6 Protocolo BAC *in vivo*

Foram realizadas as análises *in vivo* dos parâmetros de trânsito gastrointestinal, especificamente o tempo de retenção gástrica (TRG) e tempo de trânsito orocecal (TTOC) de seis participantes de ambos os sexos, em dois diferentes estados prandiais: jejum e alimentado, conforme apresentado na Tabela 5.

Tabela 6. Parâmetros de trânsito gastrointestinal (TRG e TTOC). *** p=0,0001, ** p=0,0042

Participante	Estado Prandial: jejum		Estado prandial: alimentado	
	TRG (min)	TTOC (min)	TRG (min)	TTOC (min)
1	60	165	105	180
2	60	180	120	270
3	60	150	90	240
4	75	195	120	295
5	75	210	105	300
6	60	195	135	330
Média	65***	182,5**	112,5***	269,17**
Desvio Padrão	7,75	22,8	15,73	53,14

Comparando-se os parâmetros TRG e TTOC entre os grupos jejum e alimentado, utilizando teste t de Student com significância de $p < 0,05$ adotada, nota-se diferença significativa entre os grupos para ambos os parâmetros, sendo encontrado valor p de 0,0001 (altamente significativo - ***) e 0,0042 (muito significativo - **) para TRG e TTOC, respectivamente.

Apesar do número amostral reduzido, as diferenças significativas encontradas sugerem que a alimentação prévia modifica significativamente nos parâmetros TRG e TTOC. O aumento de variabilidade encontrada no TTOC indica maior heterogeneidade na resposta fisiológica dos indivíduos, isto é a refeição modifica a dinâmica do bolo alimentar de maneiras em diferentes intensidades, variando de acordo com o participante.

Foram também obtidas imagens magnéticas do monitoramento de matrizes hidrofílicas pelo TGI do participante 1, conforme mostra a Figura 6, corroborando com os dados apresentados na Tabela 5.

A Figura 6 apresenta as imagens magnéticas da matriz hidrofílica no TGI do participante 1 (Tabela 6), em 12 diferentes momentos (0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 135, 150, 165 e 180 minutos) de acordo com o protocolo de escaneamento em intervalos de 15 minutos descrito previamente, e em dois estados prandiais diferentes: jejum (acima) e

alimentado (abaixo). A cruz vermelha indica o local da cicatriz umbilical, o ponto de intensidade máxima de sinal em coordenadas x (cm) e y (cm), adotando a cicatriz como origem, foi de $x=2,5$ e $y=9$ e o sinal registrado pelo amplificador *lock-in* como basal (proveniente das correntes de Foucault da pele) foi de 0,8 mV para o participante 1.

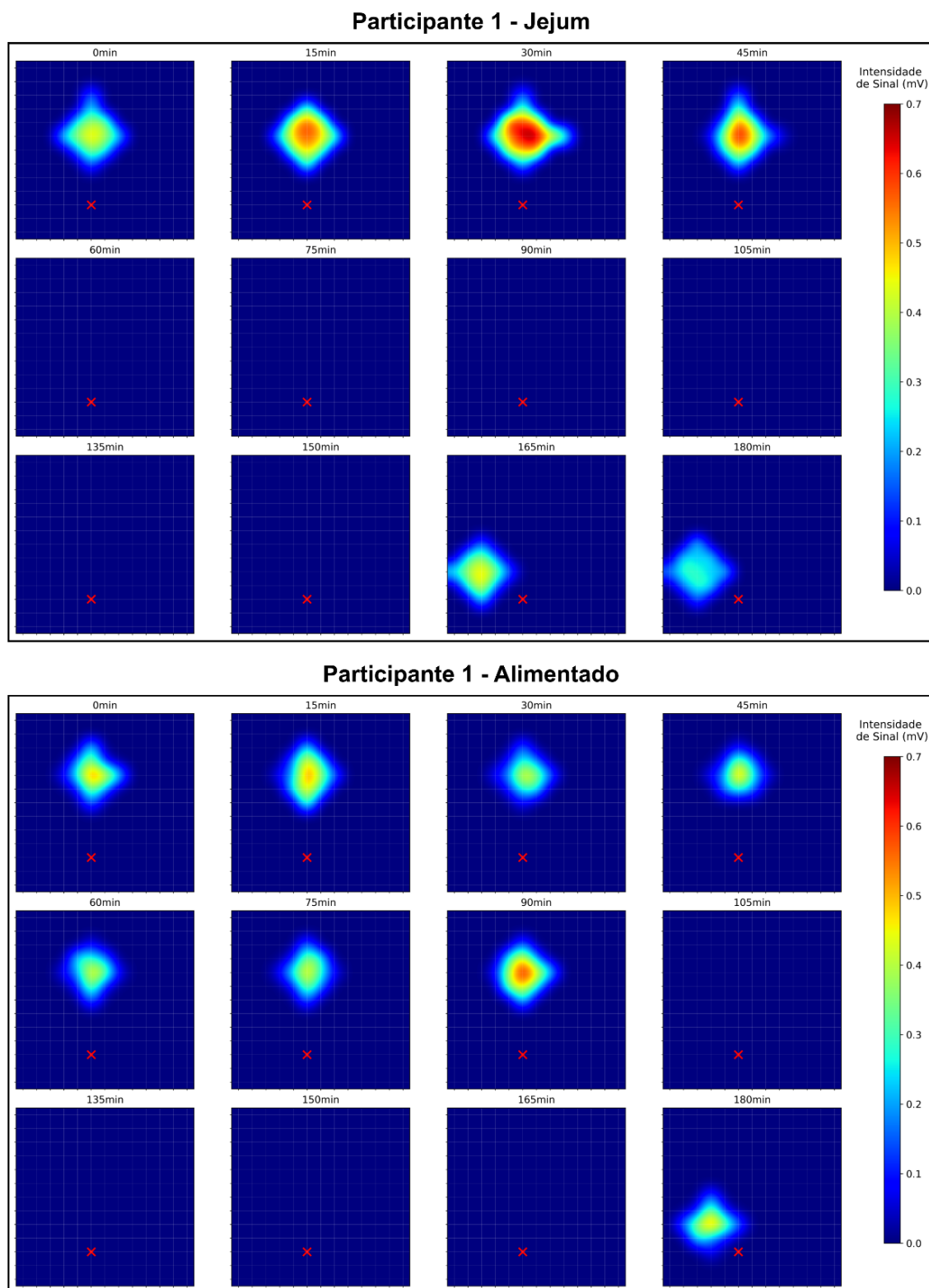


Figura 6. Monitoramento magnético *in vivo* do participante 1 em jejum e alimentado

No tempo 0, o mapeamento de intensidade de sinal identifica a presença da FFS no estômago em ambos os estados prandiais. Em $t=60$ min, observa-se que, em jejum, a FFS já havia passado do estômago para o duodeno, enquanto no estado alimentado o mapeamento ainda indica a presença da FFS no estômago. Em $t=165$ min no estado prandial jejum, o sensor detectou a presença da FFS no ceco do participante, enquanto no estado prandial alimentado a FFS ainda estava em trânsito. Finalmente, em $t=180$ minutos em estado prandial alimentado, o sensor detectou a presença da FFS no ceco, enquanto no mesmo momento em estado prandial jejum já havia uma queda de sinal magnético.

Esses achados são consistentes aos prévios realizados utilizando marcadores magnéticos e radioisotópicos, afirmando que em estado prandial jejum a motilidade é regulada pelo complexo migratório motor, facilitando a passagem da FFS para o duodeno, explicando o menor TRG em jejum. No entanto em estado alimentado, a motilidade é influenciada por diversos fatores que promovem a digestão, retardando o esvaziamento gástrico, alguns desses fatores são hormônios gastrointestinais como a colecistoquinina (CCK) e um peptídeo próximo ao glucagon-1 (GLP-1) que acabam por inibir o esvaziamento o prolongar o TRG (52–54,74–77).

Portanto, a Figura 6 e a Tabela 5 evidenciam uma diferença clara no padrão motor em diferentes estados prandiais, sendo a FFS retida por mais tempo no estado alimentado e atingindo o ceco mais tardiamente quando comparado ao estado de jejum.

5.7 Farmacomagnetografia – Conceito de Prova

A abordagem multinstrumental (quantificação sérica do metronidazol associada a escaneamentos BAC) foi empregada utilizando os dados provenientes do participante 5.

5.7.1 Curva Padrão – Metronidazol (plasma)

A Figura 3 mostra que o coeficiente angular é 1473,6533 ou seja indica a inclinação da reta ou a taxa de variação de y em relação a x , e o coeficiente linear é 1499,8184 representando o valor de y quando $x=0$. Além disso, o coeficiente de correlação linear (R^2) obtido foi de 0,9841 indicando a qualidade de ajuste da reta, ou seja 98,41% da variabilidade da variável dependente y pode ser explicada pela variável independente x , indicando alta confiabilidade na curva obtida.

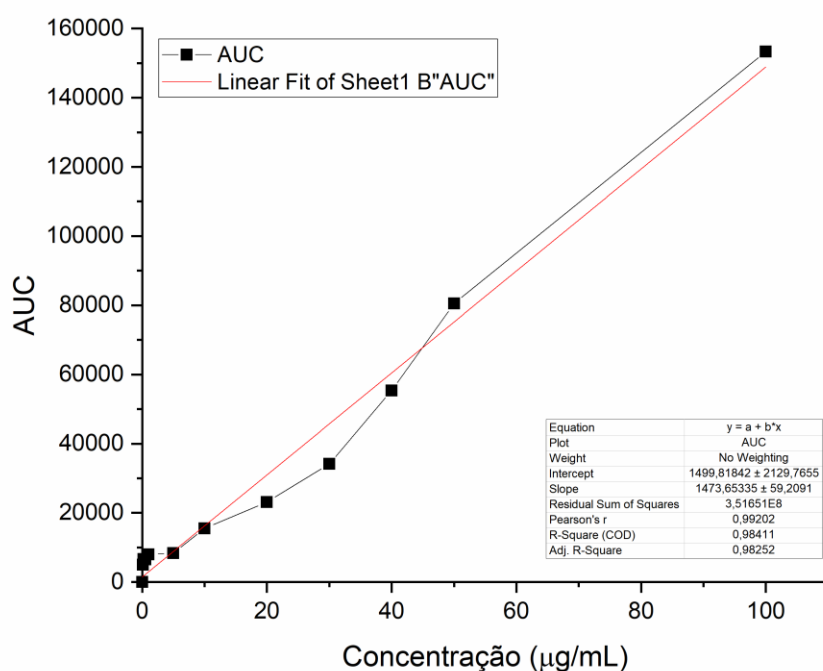


Figura 7. Curva analítica do metronidazol para *plasma sanguíneo*.

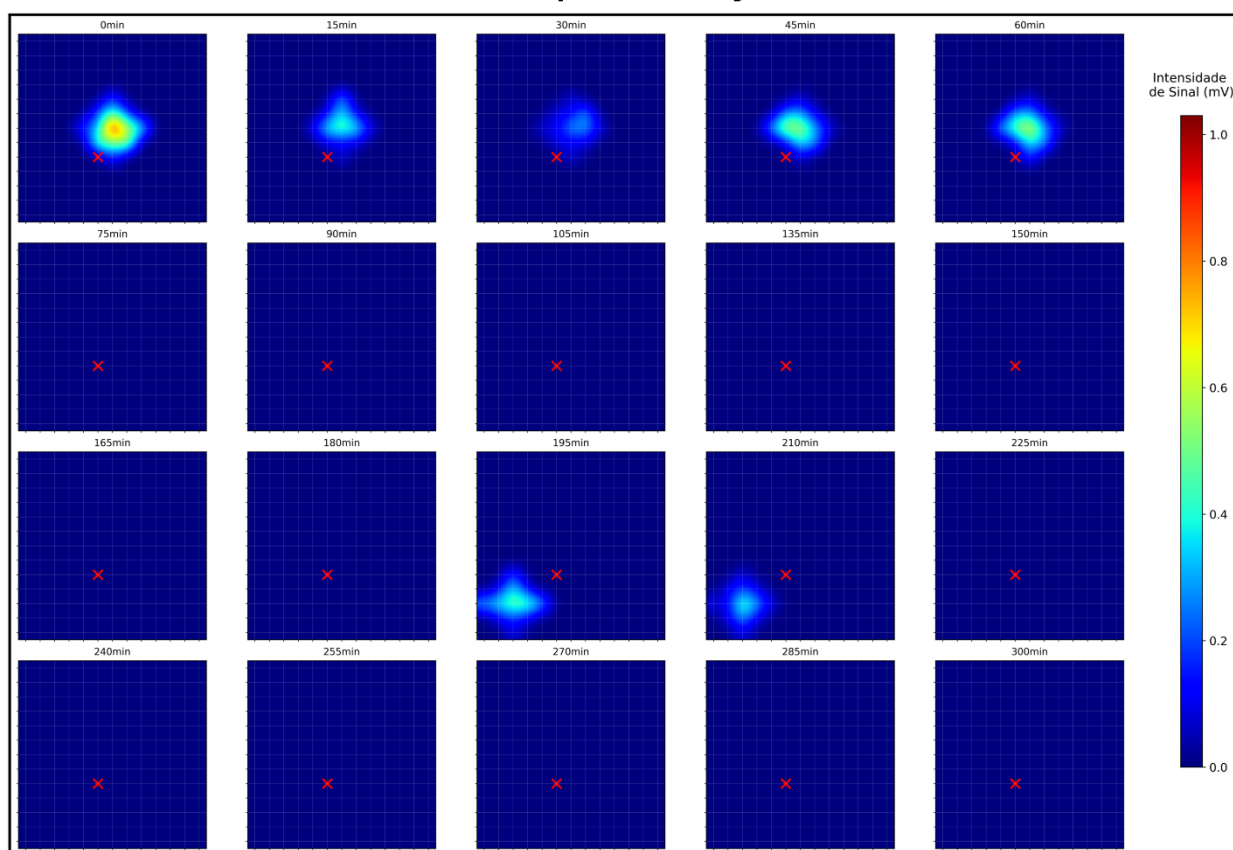
5.7.2 Análises Magnéticas e Séricas

A Figura 8 apresenta as imagens magnéticas da matriz hidrofílica no TGI do participante 5 (Tabela 6), em 20 diferentes momentos (0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150, 165, 195, 210, 225, 240, 255, 270, 285 e 300 minutos) para o estado alimentado (Figura 8, abaixo) e 15 diferentes momentos (0, 15, 30, 45, 60, 75, 90, 105, 120, 135, 150, 165, 195 e 210 minutos) para o estado jejum (Figura 8, acima), de acordo com o protocolo de escaneamento em intervalos de 15 minutos descrito previamente. A Figura 9 apresenta exemplos para melhor visualização da grade de pontos e identificação da FFS em relação a cicatriz umbilical, sendo cada *voxel* da grade de tamanho 2 x 2 cm.

A cruz vermelha indica o local da cicatriz umbilical, o ponto de intensidade máxima de sinal em coordenadas x (cm) e y (cm), adotando a cicatriz como origem, foi de $x=0$ e $y=12$ e o sinal registrado pelo amplificador *lock-in* como basal (proveniente das correntes de Foucault da pele) foi de 0,6 mV para o participante 5.

A Figura 9 apresenta os Gráficos A (cima), B (centro) e C (embaixo) apresentando, respectivamente análises magnéticas e séricas, somente magnéticas e somente séricas.

Participante 5 - Jejum



Participante 5 - Alimentado

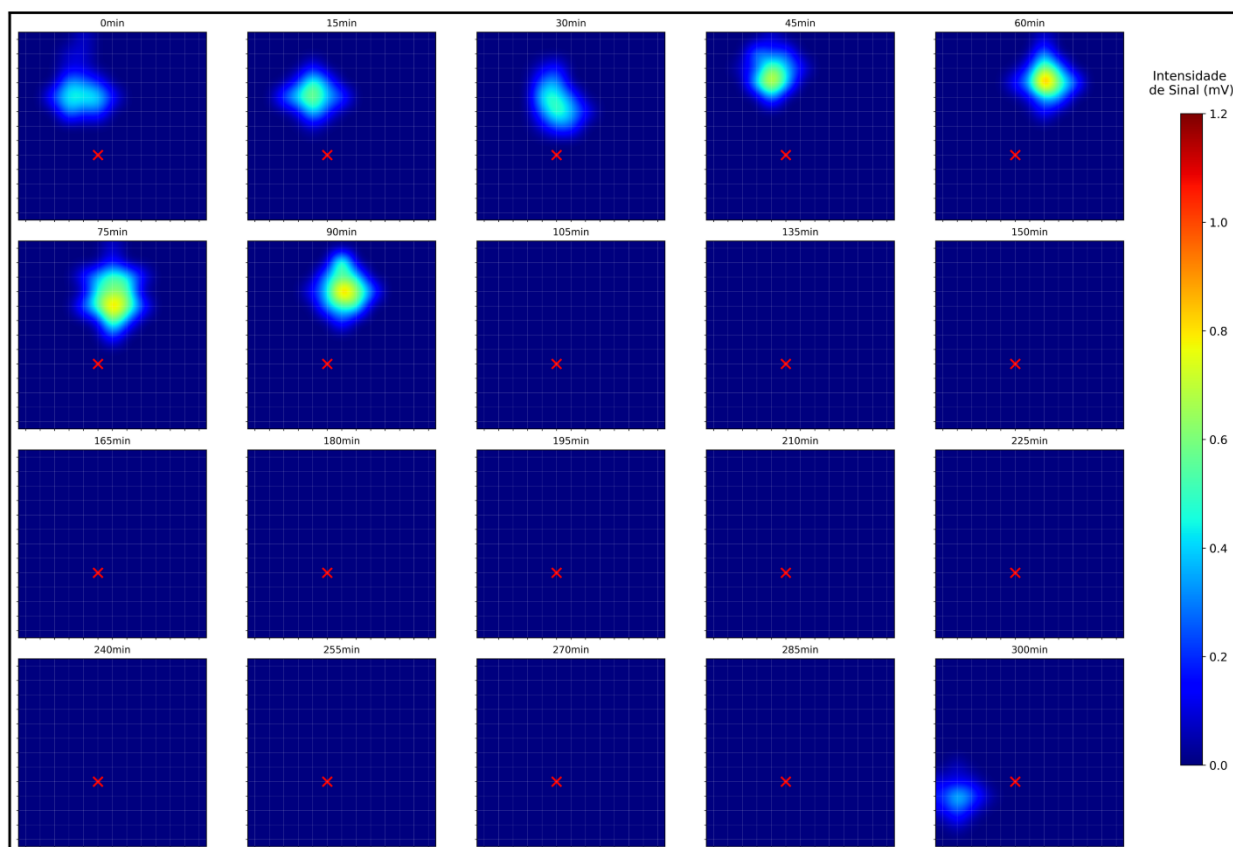


Figura 8. Monitoramento magnético in vivo do participante 5 *em jejum e alimentado*

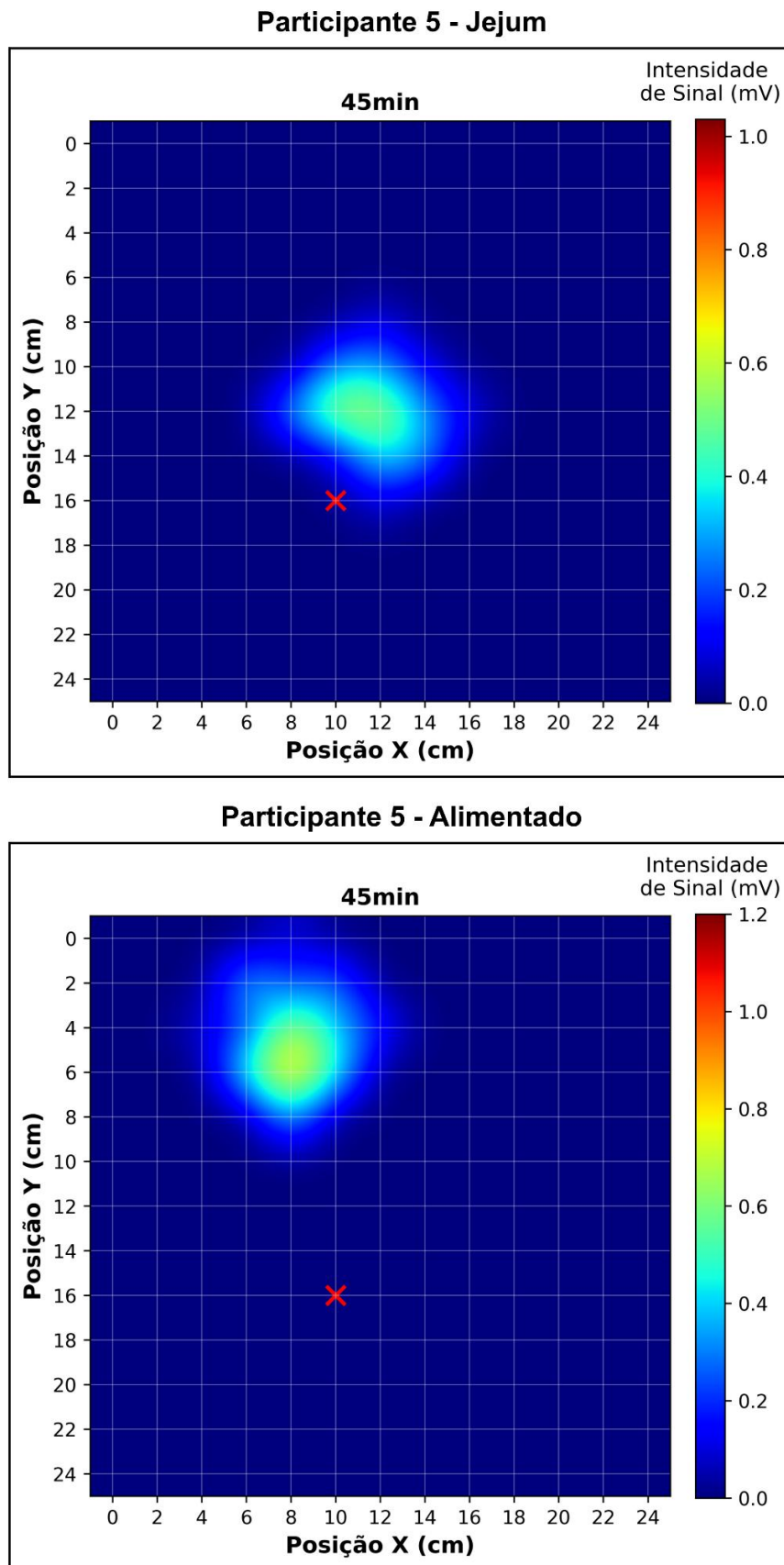


Figura 9. Exemplos do participante 5 em estado jejum e alimentado no tempo de 45 minutos. Escaneamentos BAC utilizando sensor mono sob a região de projeção gástrica

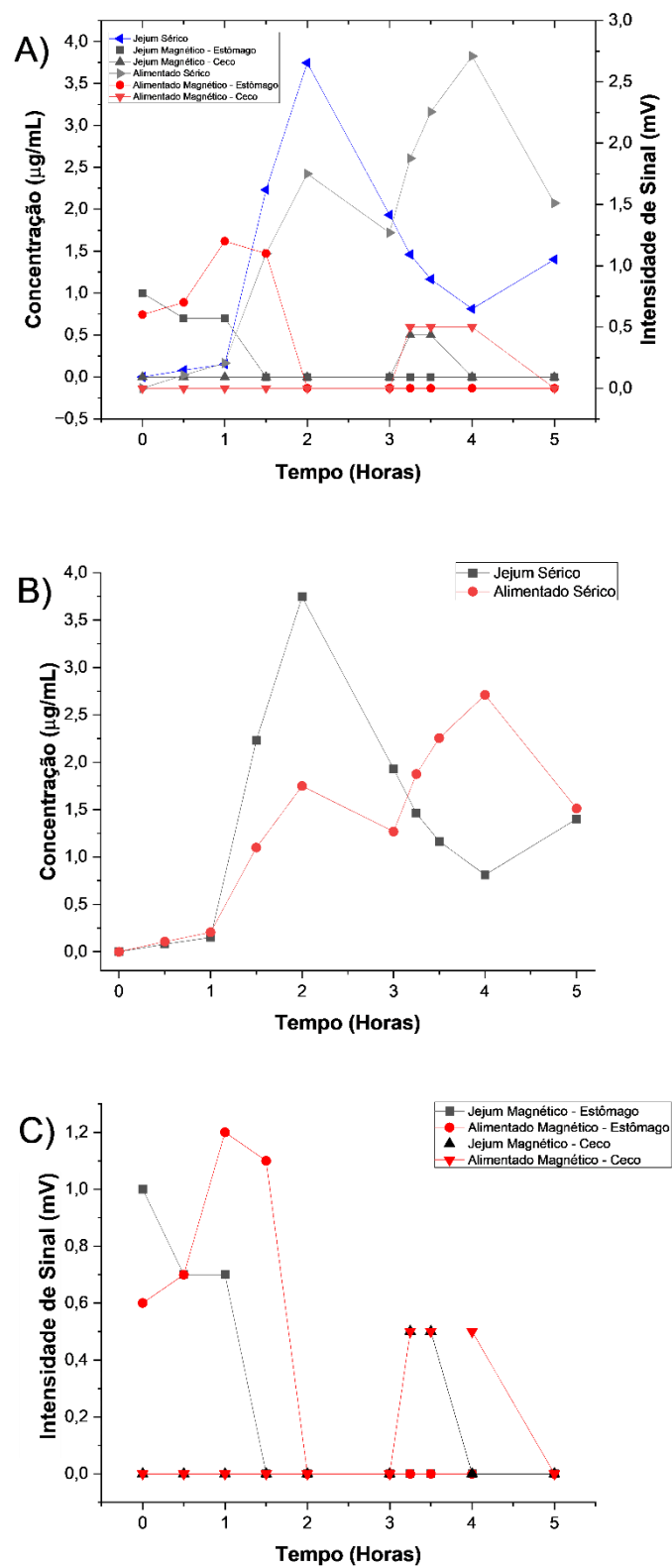


Figura 10. Curva sérica e magnética (farmacomagnetografia) apresentando dados de localização e biodisponibilidade(A), somente sérica (biodisponibilidade do fármaco) (B) e somente magnética (localização da FFS) (C).

A Figura 8 apresenta diferenças relevantes na dispersão e intensidade do sinal magnético ao longo do TGI nos estados de jejum e alimentado. No estado jejum, o comportamento heterogêneo da intensidade de sinal sugere uma eliminação mais acelerada da FFS, devido à influência da motilidade e movimentação da FFS dentro do estômago. Estudos prévios demonstram que a taxa de esvaziamento gástrico é em média de 1,5 à 2 vezes mais rápida em jejum que no estado alimentado, acabando por reduzir o TRG e consequentemente, podendo afetar a absorção. No estado alimentado o sinal magnético apresenta um perfil de intensidade mais homogêneo entre os escaneamentos, sugerindo uma melhor acomodação da FFS, observando um prolongamento do TRG nesse estado. Esses achados reforçam a importância do estado nutricional na dinâmica de esvaziamento gástrico e no impacto da motilidade sobre a biodisponibilidade da FFS (78–80).

A Figura 10 (Gráficos A, B e C) correlaciona os níveis séricos do fármaco e a posição da matriz no TGI, em ambos estados apresentando pico máximo de concentração após o esvaziamento gástrico, sugerindo que o prolongamento do TRG impacta na absorção do fármaco, nesse caso apresentando maior pico de concentração no estado jejum (3,74 µg/mL – 2 horas) que no alimentado (2,71 µg/mL – 4 horas) apresentando um atraso de 2 horas na identificação da concentração sérica máxima em relação ao jejum.

Os fármacos da Classe I, como o Metronidazol, geralmente não apresentam alterações significativas na extensão de sua absorção quando administrados com alimentos. No entanto, a redução do esvaziamento gástrico no estado pós-prandial pode retardar a velocidade de absorção. (81,82).

Em uma revisão conduzida por Deng et al. (2017) incluindo 229 medicamentos, divididos de acordo com a sua classificação BCS, observou-se o comportamento dos fármacos no ambiente pós-prandial quanto à velocidade de absorção e à extensão da absorção, para fármacos de Classe I a velocidade de absorção pode ser atrasada (44% de chance), sem efeito (52% de chance) ou acelerada (4% de chance), quanto a extensão da absorção, esta, pode ser diminuída (17% de chance), sem efeito (64% de chance) ou aumentada (17% de chance) corroborando com os achados no presente estudo (83).

Os dados magnéticos e séricos confirmam que o estado prandial do participante (jejum vs. alimentado) influencia diretamente o trânsito da matriz hidrofílica

ao longo do TGI e na absorção do metronidazol. Em condições alimentadas, a retenção gástrica prolongada favorece uma liberação mais sustentada do fármaco, enquanto no jejum ocorre um esvaziamento mais rápido e absorção potencialmente mais precoce. Essas observações ressaltam a importância de considerar o estado alimentar na administração do metronidazol, focando a otimização de sua biodisponibilidade.

6. CONCLUSÃO

A abordagem multinstrumental empregada neste estudo (Farmacomagnetografia), que associa análises farmacocinéticas e biomagnéticas, demonstrou ser altamente eficaz na caracterização e monitoramento de formas farmacêuticas sólidas em ensaios *in vivo* e *in vitro*.

Embora os ensaios *in vitro* sejam bem estabelecidos e fundamentais para o controle de qualidade de formulações, não é possível simular perfeitamente as condições fisiológicas encontradas *in vivo*. Considerando os diversos fatores que podem alterar a função motora do trato gastrointestinal (TGI), como estado prandial (evidenciado nesse estudo), patologias ou outros mecanismos que interferem nos processos farmacêuticos, torna-se necessária a utilização de abordagens eficazes para o monitoramento dos mecanismos de liberação, concomitante à informação de localização da FFS. Estudos futuros visam a implementação da farmacomagnetografia na avaliação de fármacos que não apresentam absorção gástrica, ou seja, testando formulações de comprimidos entéricos.

Nesse contexto, a biosusceptometria de corrente alternada se destaca como uma metodologia biomagnética livre de radiação, que não interfere na fisiologia do TGI, sendo uma excelente alternativa para avaliar os mecanismos de intumescimento. Essa técnica não só auxilia no desenvolvimento de formulações e controle de qualidade de formas farmacêuticas sólidas, mas também é capaz de monitorar matrizes hidrofílicas ao longo do trato gastrointestinal humano.

A associação de análises farmacocinéticas e magnéticas se apresenta como uma interessante metodologia tanto em análises *in vitro* quanto *in vivo*, fornecendo informações importante e possibilitando a realização de correlações capazes de extrair informações que não seriam possíveis de obter isoladamente.

7. REFERÊNCIAS

1. Verma P, Thakur AS, Deshmukh K, Jha AK, Verma) S. ROUTES OF DRUG ADMINISTRATION. International Journal of Pharmaceutical Studies and Research E-ISSN.
2. Nebendahl K. ROutes of Administration. 2000.
3. Shaikh R, O'Brien DP, Croker DM, Walker GM. The development of a pharmaceutical oral solid dosage forms. In: Computer Aided Chemical Engineering. Elsevier B.V.; 2018. p. 27–65.
4. P RM, Jyoti GP, Mukesh RP. Sustained Release Oral Drug Delivery System-An Overview. Vol. 2, International Journal of Pharma Research & Review. 2013.
5. Streubel A, Siepmann J, Bodmeier R. Gastroretentive drug delivery systems. Vol. 3, Expert Opinion on Drug Delivery. 2006. p. 217–33.
6. Farooq U, Khan S, Nawaz S, Ranjha NM, Haider MS, Khan MM, et al. Enhanced gastric retention and drug release via development of novel floating microspheres based on eudragit e100 and polycaprolactone: Synthesis and in vitro evaluation. Des Monomers Polym. 2017 May 10;20(1):419–33.
7. Neumann M, Schneider F, Koziol M, Garbacz G, Weitschies W. A novel mechanical antrum model for the prediction of the gastroretentive potential of dosage forms. Int J Pharm. 2017 Sep 15;530(1–2):63–70.
8. Corá LA, Fonseca PR, Américo MF, Oliveira RB, Baffa O, Miranda JRA. Influence of compression forces on tablets disintegration by AC Biosusceptometry. European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 2008 May;69(1):372–9.
9. More S, Gavali K, Doke O, Kasgawade P. GASTRORETENTIVE DRUG DELIVERY SYSTEM. Journal of Drug Delivery and Therapeutics [Internet]. 2018 Jul 15;8(4). Available from: <http://jddtonline.info/index.php/jddt/article/view/1788>
10. Wang L, Chen K, Wen H, Ouyang D, Li X, Gao Y, et al. Design and Evaluation of Hydrophilic Matrix System Containing Polyethylene Oxides for the Zero-Order Controlled Delivery of Water-Insoluble Drugs. AAPS PharmSciTech. 2017 Feb 1;18(1):82–92.
11. Siepmann J, Peppas NA. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). Vol. 64, Advanced Drug Delivery Reviews. 2012. p. 163–74.
12. Elena Campos-Aldrete M. Influence of the viscosity grade and the particle size of HPMC on metronidazole release from matrix tablets. Vol. 43, European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics. 1997.
13. Timmins P, Pygall SR, Melia CD. Hydrophilic matrix dosage forms: Definitions, general attributes, and the evolution of clinical utilization. AAPS Advances in the Pharmaceutical Sciences Series. 2014;16.

14. Nokhodchi A, Raja S, Patel P, Asare-Addo K. The role of oral controlled release matrix tablets in drug delivery systems. *BioImpacts*. 2012;2(4):175–87.
15. Ma L, Deng L, Chen J. Applications of poly(ethylene oxide) in controlled release tablet systems: A review. Vol. 40, *Drug Development and Industrial Pharmacy*. Informa Healthcare; 2014. p. 845–51.
16. Hobson AR, Aziz Q. Oesophagus and stomach motility.
17. Deloof E, Janssen P, Depoortere I, Tack J. The migrating motor complex: Control mechanisms and its role in health and disease. Vol. 9, *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*. 2012. p. 271–85.
18. Tanaka T, Mizumoto A, Mochiki E, Haga N, Suzuki H, Itoh Z. Relationship between intraduodenal 5-hydroxytryptamine release and interdigestive contractions in dogs. Vol. 40, *J. Smooth Muscle Res*. 2004.
19. Rayner V, Weekes TEC, Bruce JB. Insulin and Myoelectric Activity of the Small Intestine of the Pig.
20. Janssens J, Vantrappen G, Peeters TL. The activity front of the migrating motor complex of the human stomach but not of the small intestine is motilin-dependent. *Regulatory Peptides*. 1983.
21. Goyal RK, Guo Y, Mashimo H. Advances in the physiology of gastric emptying. Vol. 31, *Neurogastroenterology and Motility*. Blackwell Publishing Ltd; 2019.
22. Soenen S, Rayner CK, Horowitz M, Jones KL. Gastric Emptying in the Elderly. Vol. 31, *Clinics in Geriatric Medicine*. W.B. Saunders; 2015. p. 339–53.
23. Brasileira F. Agência Nacional de Vigilância Sanitária [Internet]. 2019. Available from: <http://portal.anvisa.gov.br>
24. Gupta MM, Khoorban A, Ali A, Ramlogan O, Talukdar D. Comparative Quality Control Study of Different Brands of Diclofenac Sodium Tablet Available in Local and Government Pharmacies by In-Vitro Testing. *Cureus*. 2020 Nov 5;
25. Chavan H, Gurmeet C, Nayan G, Anil J. Chavan Harish Chandra, Comparative Study of In-Process and Finished Products Quality Control Test for Tablet and Capsules According To Pharmacopoeias. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development* [Internet]. 2018;6(3):60–8. Available from: <http://ajprd.com>
26. Ghourichay MP, Kiaie SH, Nokhodchi A, Javadzadeh Y. Formulation and Quality Control of Orally Disintegrating Tablets (ODTs): Recent Advances and Perspectives. Vol. 2021, *BioMed Research International*. Hindawi Limited; 2021.
27. Lafeber I, Tichem JM, Ouwerkerk N, van Unen AD, van Uitert JJD, Bijleveld-Olierook HCM, et al. 3D printed furosemide and sildenafil tablets: Innovative production and quality control. *Int J Pharm*. 2021 Jun 15;603.
28. Davis SS, Hardy JG, Newman SP, Wilding IR. European Journal of Nuclear Medicine Gamma scintigraphy in the evaluation of pharmaceutical dosage forms. Vol. 19, *Eur J Nucl Med*. 1992.

29. Weitschies W, Blume H, Mönnikes H. Magnetic Marker Monitoring: High resolution real-time tracking of oral solid dosage forms in the gastrointestinal tract. Vol. 74, *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2010. p. 93–101.
30. Ofori-Kwakye K, Fell JT, Sharma HL, Smith AM. Gamma scintigraphic evaluation of film-coated tablets intended for colonic or biphasic release. *Int J Pharm*. 2004 Feb 11;270(1–2):307–13.
31. Vueba ML, Rodrigues A, Lourenço P, Batista De Carvalho LAE, Veiga F, Sousa JJ, et al. Gamma scintigraphy in the analysis of ketoprofen behaviour from matrix tablets. *Int J Pharm*. 2013 May 1;448(1):298–304.
32. Pizzella V, Penna S Della, Gratta C Del, Romani GL. SQUID systems for biomagnetic imaging TOPICAL REVIEW SQUID systems for biomagnetic imaging [Internet]. Vol. 14, *Supercond. Sci. Technol*. 2001. Available from: <http://iopscience.iop.org/0953-2048/14/7/201>
33. Corá LA, Américo MF, Oliveira RB, Serra CHR, Baffa O, Evangelista RC, et al. Biomagnetic methods: Technologies applied to pharmaceutical research. Vol. 28, *Pharmaceutical Research*. 2011. p. 438–55.
34. Weitschies W, Kosch O, Mönnikes H, Trahms L. Magnetic Marker Monitoring: An application of biomagnetic measurement instrumentation and principles for the determination of the gastrointestinal behavior of magnetically marked solid dosage forms. Vol. 57, *Advanced Drug Delivery Reviews*. 2005. p. 1210–22.
35. Jain AK, Söderlind E, Viridén A, Schug B, Abrahamsson B, Knopke C, et al. The influence of hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) molecular weight, concentration and effect of food on in vivo erosion behavior of HPMC matrix tablets. *Journal of Controlled Release*. 2014 Aug 10;187:50–8.
36. Schneider F, Koziol M, Weitschies W. In vitro and in vivo test methods for the evaluation of gastroretentive dosage forms. Vol. 11, *Pharmaceutics*. MDPI AG; 2019.
37. Grimm M, Ball K, Scholz E, Schneider F, Sivert A, Benameur H, et al. Characterization of the gastrointestinal transit and disintegration behavior of floating and sinking acid-resistant capsules using a novel MRI labeling technique. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019 Mar 1;129:163–72.
38. Hahn T, Kozerke S, Schwizer W, Fried M, Boesiger P, Steingoetter A. Visualization and quantification of intestinal transit and motor function by real-time tracking of ¹⁹F labeled capsules in humans. *Magn Reson Med*. 2011;66(3):812–20.
39. Chaddock G, Lam C, Hoad CL, Costigan C, Cox EF, Placidi E, et al. Novel MRI tests of orocecal transit time and whole gut transit time: Studies in normal subjects. *Neurogastroenterology and Motility*. 2014 Feb;26(2):205–14.
40. Corá LA, Romeiro FG, Stelzer M, Américo MF, Oliveira RB, Baffa O, et al. AC biosusceptometry in the study of drug delivery. Vol. 57, *Advanced Drug Delivery Reviews*. Elsevier; 2005. p. 1223–41.

41. Rodrigues GS, Barboza JM, Buranello LP, Brandão VM, Ferrari PC, Soares GA, et al. In Vitro and In Vivo Evaluation of Magnetic Floating Dosage Form by Alternating Current Biosusceptometry. *Pharmaceutics*. 2024 Mar 1;16(3).
42. Romeiro FG, Corá LA, De Andreis U, Américo MF, Oliveira RB, Baffa O, et al. A novel biomagnetic approach to study caecocolonic motility in humans. *Neurogastroenterology and Motility*. 2006 Dec;18(12):1078–83.
43. Pinto LA, Corá LA, Rodrigues GS, Prospero AG, Soares GA, de Andreis U, et al. Pharmacomagnetography to evaluate the performance of magnetic enteric-coated tablets in the human gastrointestinal tract. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2021 Apr 1;161:50–5.
44. Corá LA, Américo MF, Oliveira RB, Serra CHR, Baffa O, Evangelista RC, et al. Biomagnetic methods: Technologies applied to pharmaceutical research. Vol. 28, *Pharmaceutical Research*. 2011. p. 438–55.
45. Próspero AG, Quini CC, Bakuzis AF, Fidelis-de-Oliveira P, Moretto GM, Mello FPF, et al. Real-time in vivo monitoring of magnetic nanoparticles in the bloodstream by AC biosusceptometry. *J Nanobiotechnology*. 2017 Mar 21;15(1).
46. Quini CC, Próspero AG, Calabresi MFF, Moretto GM, Zufelato N, Krishnan S, et al. Real-time liver uptake and biodistribution of magnetic nanoparticles determined by AC biosusceptometry. *Nanomedicine*. 2017 May 1;13(4):1519–29.
47. Rodrigues GS, Barboza JM, Buranello LP, Brandão VM, Ferrari PC, Soares GA, et al. In Vitro and In Vivo Evaluation of Magnetic Floating Dosage Form by Alternating Current Biosusceptometry. *Pharmaceutics*. 2024 Mar 1;16(3).
48. Soares GA, Rodrigues GS, Buranello LP, De Oliveira RB, De Arruda Miranda JR. Pharmacomagnetography assessment of the prokinetic effect on metronidazole absorption. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2023 Dec 1;75(12):1560–8.
49. Corá LA, Andreis U, Romeiro FG, Américo MF, Oliveira RB, Baffa O, et al. Magnetic images of the disintegration process of tablets in the human stomach by ac biosusceptometry. *Phys Med Biol*. 2005 Dec 7;50(23):5523–34.
50. Corá LA, Romeiro FG, Américo MF, Oliveira RB, Baffa O, Stelzer M, et al. Gastrointestinal transit and disintegration of enteric coated magnetic tablets assessed by ac biosusceptometry. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2006 Jan;27(1):1–8.
51. Weitschies W, Wilson CG. In vivo imaging of drug delivery systems in the gastrointestinal tract. *Int J Pharm*. 2011;417(1–2):216–26.
52. Soares GA, Rodrigues GS, Buranello LP, De Oliveira RB, De Arruda Miranda JR. Pharmacomagnetography assessment of the prokinetic effect on metronidazole absorption. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2023 Dec 1;75(12):1560–8.
53. Pinto LA, Corá LA, Rodrigues GS, Prospero AG, Soares GA, de Andreis U, et al. Pharmacomagnetography to evaluate the performance of magnetic enteric-coated tablets in the human gastrointestinal tract. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2021 Apr 1;161:50–5.

54. Soares GA, Pires DW, Pinto LA, Rodrigues GS, Prospero AG, Biasotti GGA, et al. The influence of omeprazole on the dissolution processes of pH-dependent magnetic tablets assessed by pharmacomagnetography. *Pharmaceutics*. 2021 Aug 1;13(8).
55. Mishra AK, Yadava R, Mishra A, Verma A, Chattopadhyay P. Development and validation of UV spectrophotometric method for the determination of metronidazole in tablet formulation. *Int J Pharm Res Dev*. 2010;2:1–4.
56. Simionato LD, Petrone L, Baldut M, Bonafede SL, Segall AI. Comparison between the dissolution profiles of nine meloxicam tablet brands commercially available in Buenos Aires, Argentina. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2018 May 1;26(4):578–84.
57. de Oliveira RB, Matsuda NM. An AC biosusceptometer to study gastric emptying. *Med Phys*. 1992;19(2):445–8.
58. Quini CC, Próspero AG, Calabresi MFF, Moretto GM, Zufelato N, Krishnan S, et al. Real-time liver uptake and biodistribution of magnetic nanoparticles determined by AC biosusceptometry. *Nanomedicine*. 2017 May 1;13(4):1519–29.
59. Próspero AG, Quini CC, Bakuzis AF, Fidelis-de-Oliveira P, Moretto GM, Mello FPF, et al. Real-time in vivo monitoring of magnetic nanoparticles in the bloodstream by AC biosusceptometry. *J Nanobiotechnology*. 2017 Mar 21;15(1).
60. Pires DW. Influência do omeprazol sobre processos de dissolução e desintegração gástrica de comprimidos pH-dependente. 2020;
61. Morris R. Spectrophotometry. *Current Protocols in Essential Laboratory Techniques*. 2015 Nov 1;11(1):2.1.1-2.1.30.
62. Bachmann LM, Miller WG. Spectrophotometry. In: *Contemporary Practice in Clinical Chemistry*. Elsevier; 2020. p. 119–33.
63. Siepmann J, Siepmann F. Mathematical modeling of drug delivery. *Int J Pharm*. 2008;364(2):328–43.
64. Costa P, Lobo JMS. Modeling and comparison of dissolution profiles. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2001;13(2):123–33.
65. Zhang Y, Huo M, Zhou J, Zou A, Li W, Yao C, et al. DDSolver: an add-in program for modeling and comparison of drug dissolution profiles. *AAPS J*. 2010;12:263–71.
66. O'hara T, Dunne A, Butler J, Devane J, Group ICW. A review of methods used to compare dissolution profile data. *Pharm Sci Technol Today*. 1998;1(5):214–23.
67. Hoffelder T, Leblond D, Van Alstine L, Diaz DA, Suarez-Sharp S, Witkowski K, et al. Dissolution profile similarity analyses—statistical principles, methods and considerations. *AAPS J*. 2022;24(3):54.
68. Anderson NH, Bauer M, Boussac N, Khan-Malek R, Munden P, Sardaro M. An evaluation of fit factors and dissolution efficiency for the comparison of in vitro dissolution profiles. Vol. 17, *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 1998.

69. Chatzizaharia KA, Hatzivramidis DT. Dissolution Efficiency and Design Space for an Oral Pharmaceutical Product in Tablet Form. *Ind Eng Chem Res.* 2015 Jun 24;54(24):6305–10.
70. Agnes EJ, Ortega G. MODELOS MATEMÁTICOS E FÍSICO-QUÍMICA DA DIFUSÃO. 2003.
71. Talevi A, Ruiz ME. Korsmeyer-Peppas, Peppas-Sahlin, and Brazel-Peppas: Models of drug release. In: *The ADME Encyclopedia: A Comprehensive Guide on Biopharmacy and Pharmacokinetics.* Springer; 2022. p. 613–21.
72. Bizerra A, Silva V. SISTEMAS DE LIBERAÇÃO CONTROLADA: Mecanismos e aplicações. *Revista Saúde e Meio Ambiente-RESMA.* 2016;(2):1–12.
73. Korsmeyer RW, Gurny R, Doelker E, Buri P, Peppas NA. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int J Pharm.* 1983;15(1):25–35.
74. Sobrado CW, Pires CEF, Habr-Gama A, Kiss DR. Avaliação do tempo de trânsito colônico com marcadores radiopacos: estudo com voluntários assintomáticos. *Rev Col Bras Cir.* 2005;32:111–4.
75. Takahashi T. Mechanism of interdigestive migrating motor complex. *J Neurogastroenterol Motil.* 2012;18(3):246.
76. Rao SSC, Camilleri M, Hasler WL, Maurer AH, Parkman HP, Saad R, et al. Evaluation of gastrointestinal transit in clinical practice: position paper of the American and European Neurogastroenterology and Motility Societies. *Neurogastroenterology & Motility.* 2011;23(1):8–23.
77. Hellström PM, Grybäck P, Jacobsson H. The physiology of gastric emptying. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2006;20(3):397–407.
78. Lorena SLS, Tinois E, Hirata ES, Cunha ML, Brunetto SQ, Camargo EE, et al. Scintigraphic study of gastric emptying and intragastric distribution of a solid meal: gender differences. *Arq Gastroenterol.* 2000;37(2):102–6.
79. Goetze O, Treier R, Fox M, Steingoetter A, Fried M, Boesiger P, et al. The effect of gastric secretion on gastric physiology and emptying in the fasted and fed state assessed by magnetic resonance imaging. *Neurogastroenterology & Motility.* 2009;21(7):725-e42.
80. Janssen P, Vanden Berghe P, Verschueren S, Lehmann A, Depoortere I, Tack J. The role of gastric motility in the control of food intake. *Aliment Pharmacol Ther.* 2011;33(8):880–94.
81. Lima Filho P de. Estudos da biodisponibilidade e bioequivalência de medicamentos com alimentação: fundamentos e critérios de execução. [São Paulo]: Universidade de São Paulo; 2018.
82. Cheng L, Wong H. Food effects on oral drug absorption: application of physiologically-based pharmacokinetic modeling as a predictive tool. *Pharmaceutics.* 2020;12(7):672.
83. Deng J, Zhu X, Chen Z, Fan CH, Kwan HS, Wong CH, et al. A review of food–drug interactions on oral drug absorption. *Drugs.* 2017;77:1833–55.

ANEXO 1 – CONFEÇÃO DE SENSORES BAC

Chassi e Gradiômetros BAC Mono

A Figura 1 a seguir identifica os parâmetros de diâmetro externo, diâmetro interno e linha de base. A Figura 2 mostra um chassi de nylon utilizado para construção de biosusceptômetros.

CHASSI BAC MONOSENSOR

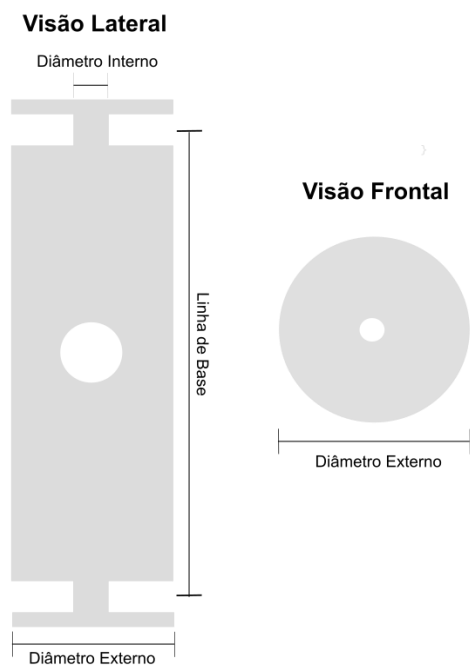


Figura 1. Esquema de demonstração de chassi de sensor BAC.



Figura 2. Chassi de nylon.

A Figura 3 apresenta os gradiômetros BAC Mono para utilizados para escaneamento *in vivo* (esquerda) e *in vitro* (direita).



Figura 3. Gradiômetros BAC Mono.

Gradiômetro BAC Mono para escaneamento *in vitro*

Utilização de chassi de nylon com linha de base de 15,5 cm, diâmetro interno de 1,5 cm e diâmetro externo de 4 cm. A tabela a seguir apresenta as especificações de bitola e número de espiras das bobinas. O *off-set* registrado em amplificador lock-in utilizando corrente de 500 mA e frequência de 10 KHz foi de 4,12 mV.

Tabela 2. Especificações - Sensor BAC mono para escaneamento *in vitro*

Bobina	Nº de espiras	Bitola	Resistência (Ω)	Indutância (mH)
Detectoras	800	AWG 34	77,1	17,9
Indutoras	400	AWG 26	10,9	7,8

Gradiômetro BAC Mono para escaneamento *in vivo*

Utilização de chassi de nylon com linha de base de 12,5 cm, diâmetro interno de 4 cm e diâmetro externo de 6,5 cm. A tabela a seguir apresenta as especificações de bitola e número de espiras das bobinas. O *off-set* registrado em amplificador lock-in utilizando corrente de 500 mA foi de 15,8 mV e o acoplamento aproximado em pele de 0,6 mV.

Tabela 3. Especificações - Sensor BAC mono para escaneamento *in vivo*

Bobina	Nº de espiras	Bitola	Resistência (Ω)	Indutância (mH)
Detectoras	1200	AWG 34	13,7	10,6
Indutoras	400	AWG 26	70,8	53,3

ANEXO 2 – INFORMAÇÃO NUTRICIONAL DE ALIMENTOS OFERTADOS

Suco de Laranja Del Valle® (200 mL)

Tabela 4. Informação Nutricional do Suco de Laranja

Valor Energético (Kcal)	84
Carboidratos (g)	21
Açúcares Totais (g)	21
Açúcares Adicionados (g)	14
Sódio (mg)	6,2
Vitamina C (mg)	38

Lasanha Perdigão® Bolonhesa (600g)

Tabela 5. Informação Nutricional da Lasanha

Valor Energético (Kcal)	684
Carboidratos (g)	72
Açúcares Totais (g)	8,4
Açúcares Adicionados (g)	0
Proteínas (g)	22,2
Gorduras totais (g)	34,2
Gorduras saturadas (g)	13,2
Gorduras trans (g)	0
Fibras Alimentares (g)	5,4
Sódio (g)	1,68

Presunto Suíno Perdigão® (40g – 2 fatias)

Tabela 6. Informação Nutricional do Presunto

Valor Energético (Kcal)	41
Carboidratos (g)	0,6
Açúcares Totais (g)	0,4
Açúcares Adicionados (g)	0,1
Proteínas (g)	6,4
Gorduras totais (g)	1,2
Gorduras saturadas (g)	0,4
Gorduras trans (g)	0
Fibras Alimentares (g)	0
Sódio (mg)	451

Pão de Forma Seven Boys® (50g – 2 fatias)**Tabela 7.** Informação Nutricional do Pão de Forma

Valor Energético (Kcal)	127
Carboidratos (g)	25
Açúcares Totais (g)	26
Açúcares Adicionados (g)	1,4
Proteínas (g)	4,7
Gorduras totais (g)	0,9
Gorduras saturadas (g)	0,2
Gorduras trans (g)	0
Gorduras Monoinsaturadas (g)	0,2
Gorduras Polinsaturadas (g)	0,5
Colesterol (g)	0
Fibras Alimentares (g)	1,6
Sódio (mg)	194

Queijo Mussarela Sadia® (30g – 2 fatias)**Tabela 8.** Informação Nutricional Queijo Mussarela

Valor Energético (Kcal)	96
Carboidratos (g)	0,6
Açúcares Totais (g)	0,6
Proteínas (g)	7,2
Gorduras totais (g)	7,2
Gorduras saturadas (g)	4
Sódio (mg)	128
Cálcio (mg)	221