RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta tese será disponibilizado somente a partir de 12/03/2022.

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"

DEIVID WILLIAM PIRES

Influência do Omeprazol sobre Processos de Dissolução e Desintegração Gástrica de Comprimidos pH-dependente

Tese de Doutorado

BOTUCATU-SP

2020

Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Biotécnologia
Distrito de Rubião Júnior s/n CEP 18618-970 Cx Postal 510 Botucatu-SP Brasil
Tel (14) 3880-0780 posgraduacao@ibb.unesp.br

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"
Campus de Botucatu

DEIVID WILLIAM PIRES

Influência do Omeprazol sobre Processos de Dissolução e Desintegração Gástrica de Comprimidos pH-dependente

Tese de Doutorado apresentada ao Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista "Julio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Farmacologia e Biotecnologia.

Orientador: *Prof. Titular José Ricardo de Arruda Miranda*

Co-Orientador: *Profª Drª. Luciana Aparecida Corá*

BOTUCATU – SP
2020

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSANGELA APARECIDA LOBO-CRB 8/7500

Pires, Deivid William.
Influência do omeprazol sobre processos de dissolução e desintegração gástrica de comprimidos pH-dependente / Deivid William Pires. - Botucatu, 2020

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu
Orientador: José Ricardo de Arruda Miranda
Coorientador: Luciana Aparecida Corá
Capes: 20900007

1. Biosusceptometria de Corrente Alternada. 2. Comprimidos com revestimento entérico. 3. Farmacocinética. 4. Inibidores da bomba de prótons.

Palavras-chave: Biosusceptometria AC; Comprimido revestido; Eudragit E-100; Inibidor de Bomba de Próton; Magnetofarmacocinética.

Deivid William Pires

Influência do Omeprazol sobre Processos de Dissolução e Desintegração Gástrica de Comprimidos pH-dependente

Tese apresentada ao Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Campus de Botucatu, para obtenção do título de Doutor em Farmacologia e Biotecnologia.

Orientador: Prof. Titular José Ricardo de Arruda Miranda

Co-Orientadora: Profª Drª Luciana Aparecida Corá

Comissão examinadora

_____

Prof. Titular José Ricardo de Arruda Miranda

Universidade: Instituto de Biociências de Botucatu-UNESP

_____

Prof. Titular Luiz C. Di Stasi

Universidade: Instituto de Biociências de Botucatu-UNESP

_____

Profª. Adj. Drª Clélia Akiko Hiruma Lima

Universidade: Instituto de Biociências de Botucatu-UNESP

_____

Profª. Drª Cristina Helena dos Reis Serra

Universidade: Faculdade de Ciências Farmacêuticas (USP)

_____

Profª. Drª Priscileila Colerato Ferrari

Universidade: Universidade Estatual de Ponta Grossa

Botucatu, _____ de _____de_____.

A mulher que decidir ser tudo a ela

Nathalia de Lima Silva

E a minha amada Família

Itamar Pires

Jacinta Fernandes Pires

Deise Cristina Pires

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Titular José Ricardo de Arruda Miranda, pela orientação que me incentivou no caminho do conhecimento científico e formação acadêmica, pelo respeito profissional e por sua grande amizade.

Ao Profª. Drª. Luciana Aparecida Corá, pela co-orientação durante este período de doutorado, que me ajudou com todo conhecimento técnico e científico, profissional.

Ao Instituto de Biociências de Botucatu e em especial ao Programa de Pós-graduação de Farmacologia e Biotecnologia, que me ofereceram o espaço e toda formação acadêmico e científico.

Ao Laboratório de Biomagnetismo e Laboratório de Física Aplicada ao Radiodiagnóstico, assim como toda a equipe que me ofereceu o espaço físico e ajuda durante este período de desenvolvimento de minha pesquisa e formação acadêmica.

O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior- Brasil (CAPES)- Código de Financiamento 001.

E um agradecimento especial a Nathalia de Lima Silva, grande amiga, noiva, e futura esposa, que me acompanhou durante todo este período de formação, me dando força e inspiração para ir até o fim.

“Um pouco de ciência nos afasta de Deus. Muito, nos aproxima.”

Louis Pasteur

Resumo

A via oral de administração de fármacos é a mais utilizada devido a maior aceitação pelo paciente e sua fácil administração. Dentre as estratégias de sistema de liberação de fármacos estão os comprimidos revestidos com polímero pH-dependente, da qual o Eudragit E-100 é um polímero de revestimento protetor solúvel em pH <5, utilizado em formas farmacêuticas sólidas para liberação do fármaco no ambiente gástrico. Para que ocorra a liberação do fármaco é necessário que o comprimido revestido passe por processos que antecedem a absorção, tal como a dissolução do revestimento e desintegração. Sendo assim, se ocorrer mudanças no pH fisiológico o processo de dissolução do revestimento gastrossolúvel pode ser comprometido e consequentemente alterar a biodisponibilidade do fármaco. Diante deste cenário, é de grande importância realizar pesquisas que explorem a influencia do aumento do pH gástrico na biodisponibilidade de um fármaco, contido em comprimido com revestimento pH-dependente administrado concomitantemente. Nesta proposta consiste em empregar a Magnetofarmacocinética (MgPK) para avaliar a influencia da alteração do pH gástrico provocado pelo tratamento com omeprazol no processo de liberação de um fármaco modelo administrado pela via oral em comprimidos revestidos com Eudragit® E-100. Foi produzido um lote de comprimidos magnéticos revestidos com Eudragit® E -100 contendo 500 mg de ferrita e 100 mg de metronidazol. O lote foi avaliado através de testes farmacotécnicos e avaliados segundo o perfil de dissolução. Para os experimentos *in vivo,* cada voluntário foi submetido a duas fases de estudos (placebo e omeprazol), em dias distintos, para avaliar a biodisponibilidade do metronidazol. Os sistemas BAC multissensor e monossensor foram empregados para a avaliação em tempo real *in vivo* o processo de desintegração do comprimido e avaliar os parâmetros de início da desintegração ou tempo de retenção. As curvas do perfil de dissolução do Metronidazol em função do tempo demostram um deslocamento à direita no eixo do tempo, na medida em que o pH da solução aumenta. Ao analisar os parâmetros farmacotécnicos observa-se que em pH 4,5 e pH 6,0 ocorreu um atraso na dissolução do Metronidazol, mostrando que o aumento do pH interfere nos processos de liberação de comprimidos revestidos com Eudragit® E-100. Nos ensaios *in vitro* com o sistema BAC, na medida em que o pH do meio de dissolução aumenta, o tempo necessário para

dissolver o revestimento aumenta, confirmando que a dissolução do polímero de revestimento utilizado neste estudo é dependente do pH. Nas medidas magnéticas realizadas nos voluntários, foi possível identificar dois perfis distintos: um grupo de participantes (n = 5) nos quais não foi possível caraterizar o processo de desintegração no tratamento com omeprazol, e outro grupo (n = 7) nos quais o processo foi quantificado. Para os participantes elencados no grupo I (n=5), os parâmetros farmacocinéticos obtidos após a administração do omeprazol foram nulos, ou seja, não foi possível obter o perfil de concentração plasmática do metronidazol. Por outro lado, nos participantes elencados no grupo 2 (n=7), foi possível obter valores de $t_{lag,}$ t_{max} e Início da Desintegração com diferenças significativas, indicando um possível atraso na liberação do fármaco. A abordagem magnetofarmacocinética (MgPK) empregada neste estudo, de forma inédita, contribui para avaliar criticamente o comportamento de uma forma farmacêutica sólida frente a um meio complexo como o TGI do homem.

Palavra-Chave: Biosusceptometria AC, Comprimido revestido, Eudragit E-100, Inibidor de Bomba de Próton, Magnetofarmacocinética

Abstract

The oral route of drug administration is the most used due to the greater acceptance by the patient and its easy administration. Among the drug delivery system strategies are tablets coated with pH-dependent polymer, which aim to improve the stability of the drug, mask taste and odor. Eudragit E-100 is a protective coating polymer soluble at pH <5, used in solid dosage forms to release the drug into the gastric environment. For the drug to release, it is necessary that the coated tablet undergo processes that precede absorption, such as the dissolution of the coating and disintegration. Therefore, if changes in physiological pH occur, the dissolution process of the gas-soluble coating may be compromised and consequently change the bioavailability of the drug. In view of this scenario, it is of great importance to conduct research that explores the influence of the increase in gastric pH on the bioavailability of a drug, contained in a tablet with a pH-dependent coating administered concomitantly. In this proposal, it consists of using Magnetopharmacokinetics (MgPK) to evaluate the influence of gastric pH changes caused by treatment with omeprazole in the process of releasing a model drug administered orally in tablets coated with Eudragit® E-100. Batch of magnetic tablets coated with Eudragit® E-100 containing 100 mg of metronidazole was produced. The batch was evaluated through pharmacotechnical tests and evaluated according to the dissolution profile. For in vivo experiments, each volunteer underwent two phases of study (placebo and omeprazole), on different days, to assess the bioavailability of metronidazole. The multisensor and monosensor BAC systems were used for the real time in vivo evaluation of the tablet disintegration process and to evaluate the parameters of onset of disintegration or retention time. The batch of magnetic tablets containing ferrite and Metronidazole was approved in all quality control tests. The curves of the dissolution profile of Metronidazole as a function of time show a shift to the right on the time axis, as the pH of the solution increases. When analyzing the pharmacotechnical parameters, it is observed that at pH 4.5 and pH 6.0 there was a delay in the dissolution of Metronidazole, showing that the pH increase interferes in the release processes of the solid pharmaceutical form coated with Eudragit® E-100. In in vitro tests with the BAC system, as the pH of the dissolution medium increases, the time required to dissolve the coating increases, confirming that the dissolution of the coating polymer used in this study is dependent on pH. In the magnetic measurements performed on the volunteers, it was possible to identify two distinct profiles: a group of

participants (n = 5) in whom it was not possible to characterize the disintegration process in the treatment with omeprazole, and another group (n = 7) in which the process has been quantified. For the participants listed in group I (n = 5), the pharmacokinetic parameters obtained after the administration of omeprazole were null, that, it was not possible to obtain the plasma concentration profile of metronidazole. On the other hand, in the participants listed in group 2 (n = 7), it was possible to obtain values of tlag, tmax and start of disintegration with significant differences, indicating a possible delay in the release of the drug. The magnetopharmacokinetic approach (MgPK) used in this study, in an unprecedented way, contributes to critically evaluate the behavior of a solid pharmaceutical form in face of a complex environment such as the human TGI.

Keyword: AC Biosusceptometry, Coated tablet, Eudragit E-100, Proton Pump Inhibitor, Magnetopharmacokinetics

Sumário

1. Introdução 14
2. Objetivos 19
   2.1. Geral 19
   2.2. Específicos 19
3. Materiais e Métodos 20
   3.1. Materiais 20
   3.2. Equipamentos 21
   3.3. Comprimidos Magnéticos Revestidos 22
   3.4. Ensaios in vitro 24
      3.4.1. Desintegração 24
      3.4.2. Dissolução 24
   3.5. Medidas magnéticas 25
      3.5.1. Ensaios *in vitro* 25
      3.5.2. Ensaios *in vivo* 26
      3.5.3. Ensaios de biodisponibilidade 28
   3.6. Análise dos dados 29
4. Resultados e Discussão 32
   4.1. Comprimidos Magnéticos e Ensaios Farmacotécnicos de Controle de Qualidade 32
   4.2. Processo de Revestimento dos Comprimidos Magnéticos 34
   4.3. Estudo do Perfil de Dissolução (Aparato USP II) em diferentes valores de pH 35
      4.3.1. Pico de absorção máxima do Metronidazol na região do ultravioleta 35
      4.3.2. Curva de Calibração do Metronidazol em soluções de diferentes pHs 36
      4.3.3. Perfil de Dissolução do Metronidazol em Soluções de Diferentes pH 38
   4.4. Medidas Magnéticas in vitro 42
   4.5. Ensaios in vivo - Efeito do Tratamento por Omeprazol na Biodisponibilidade 49
   4.6. Análise Magnetofarmacocinético 55
      4.6.1. Monitoramento com Sistema BAC Multissenssor e Monossensor 55
      4.6.2. Magnetofarmacocinética do Tratamento com Placebo 63
      4.6.3. Magnetofarmacocinética do Tratamento com Omeprazol 65
5. Conclusão 67
6. Referências 68

Anexos 74

Anexo 1 75
Comprimidos Magnéticos 75
Anexo 2 81
Testes Farmacotécnicos 81
Anexo 3 89
Revestimento 89
Anexo 4 94
Preparo das soluções tampão de dissolução 94
Anexo 5 97
Método de Análise das Curvas de Dissolução 97
Anexo 6 99
Ensaios in vivo 99
Anexo 7 104
Estudo Farmacocinético da Biodisponibilidade do Metronidazol 104
Anexo 8 107
Princípios Básicos da Suceptibilidade Magnética 107

1. Introdução

A máxima atividade farmacológica, alinhada com o mínimo efeito adverso, são os principais objetivos pretendidos durante o tratamento de uma doença. Neste contexto, o alvo da indústria farmacêutica tem sido o desenvolvimento de novas formulações visando a uma terapia efetiva (CHONG LI *et. al.*, 2019).

Forma farmacêutica, excipientes e propriedades físico-químicas do fármaco são aspectos relevantes que precisam ser considerados durante o desenvolvimento da formulação ou do sistema de liberação do fármaco (ALLEN JR *et. al.*, 2007; DARJI, 2018), pois estes impactam diretamente na eficácia terapêutica. Além disso, a escolha da via de administração é outro fator importante, uma vez que o fármaco deve ter biodisponibilidade adequada para o efeito desejado.

Dentre as vias disponíveis, a via oral é a mais utilizada para administração de fármacos, por ser um método geralmente mais seguro, conveniente e econômico. Sendo assim, é um alvo de grande interesse da indústria farmacêutica, que se empenha fortemente no desenvolvimento de formulações que objetivam otimizar a absorção de fármacos no trato gastrintestinal (TGI) (PEIN, 2014; KOZAREWICZ, 2014; KOZIOLEK *et. al.*, 2016).

E se tratando da administração oral de fármacos, as formas farmacêuticas sólidas, principalmente os comprimidos e cápsulas, são amplamente utilizadas devido à comodidade, facilidade de estabelecer esquemas terapêuticos relativamente fáceis para os pacientes, alta estabilidade, grande precisão na administração de doses pequenas de fármaco, menor custo e por ser uma via indolor (SASTRY *et. al.*, 2000; DEBOTTON *et. al.*, 2017).

Comprimidos são formas farmacêuticas sólidas, obtidos por distintos processos, com o objetivo de proporcionar a liberação imediata do fármaco ou promover a liberação em locais específicos de acordo com variações de pH ao longo do TGI, por meio do revestimento com polímeros pH-dependentes (CORÁ *et. al.*, 2008; McCONNELL *et. al.*, 2008; RONCHI, 2019; WEITSCHIES et al, 2019).

É reconhecido que o pH influencia, direta ou indiretamente, o processo de dissolução de polímeros pH-dependentes. Assim, este parâmetro tem consequências na liberação e absorção do fármaco, com implicações significativas na biodisponibilidade de fármacos administrados pela via oral (NIRANJAN, 2017). Isto é particularmente importante na farmacocinética, visto que a biodisponibilidade é um processo fundamental para determinar a exposição sistêmica do fármaco administrado (HUANBUTTA, 2019).

A concentração do fármaco no fluido gastrintestinal, bem como sua permeabilidade pela mucosa, determina a velocidade e a extensão de absorção do fármaco administrado pela via oral (AUGUSTIJINS *et. al.*, 2014). Portanto, é fundamental avaliar os mecanismos de liberação do fármaco, bem como possíveis alterações neste processo provocadas por alterações do pH meio gástrico, pois estes processos influenciam a extensão da absorção (SVITLANA, 2019; MADERUELO, 2019).

São diversos os fatores que podem modificar o pH do ambiente gástrico, especialmente aqueles relacionados à co-administração de fármacos tais como inibidores da bomba de prótons (IBPs). IBPs constituem uma classe de medicamentos que atuam reduzindo a secreção ácida por inibição irreversiva da H^+K^+-ATPase na célula parietal gástrica (RONCHI, 2019), sendo o omeprazol o fármaco mais

frequentemente prescrito (BELLIA, 2020). Neste contexto, possíveis interações entre uma forma farmacêutica sólida revestida e o ambiente gástrico alterado, devido à co-admistração de omeprazol merecem ser exploradas (RONCHI, 2019).

Estudos demonstram que a co-administração de Omeprazol com outros fármacos modifica os parâmetros farmacocinéticos, como absorção, biodisponibilidade, distribuição e/ou metabolismo (PEPIN, 2019; DOROFEEVA, 2019; JONG, 2018; TAO, 2018; ARMAS, 2018; ABDELHEDI, 2018). Estes estudos são importantes, já que o Omeprazol está entre as classes mais prescritas de fármacos em todo o mundo, com um uso excessivo, tanto a nível comunitário quanto hospitalar (MULLIN *et. al*., 2009; MELI *et. al*., 2015).

Este cenário evidencia a necessidade de investigar as consequências das alterações do pH gástrico nos processos de liberação do fármaco. Já que isto pode interferir na biodisponibilidade de outro fármaco co-administrado, especialmente quando formas farmacêuticas sólidas com revestimento pH-dependente são utilizadas (KOSTRZEWSKA, 2017).

Dentre os produtos disponíveis para o revestimento de formas farmacêuticas sólidas, destaque para os copolímeros do ácido metacrílico, que são amplamente utilizados pela indústria. Eudragit® E-100 (Evonik, Alemanha) é um polímero que apresenta algumas características interessantes como gastrossolubilidade e pH-dependência, que são exploradas a fim de garantir a estabilidade da formulação e permitir a liberação imediata do fármaco no meio gástrico (FAROOQ, 2017).

Diversos medicamentos comercializados são comprimidos revestidos com Eudragit® E-100 como o Equitam®, Facyl® 500, Ulcoren®, Reforgan®, Claritromicina®, Torval® CR, Furp-Metildopa®, Furp-Hioscina® e Neosaldor®. Este polímero na sua

forma protonada, é solúvel em solventes orgânicos e meios aquosos com valores de pH até próximos de 5. Como o pH do estômago humano, em jejum, apresenta valores entre 1,7 a 3,3, o Eudragit® E-100 é solúvel nos fluidos gástricos, promovendo assim a liberação do fármaco. Porém se este medicamento revestido for co-administrado com o Omeprazol, este pode ter a liberação do fármaco comprometida e, por consequência, ter a biodisponibilidade alterada.

Apesar dos ensaios *in vitro* realizados durante o desenvolvimento da formulação serem bastante efetivos, os ensaios *in vivo* são fundamentais para avaliar o comportamento da forma farmacêutica em um meio tão complexo quanto o trato gastrintestinal humano. Neste contexto, métodos não invasivos podem contribuir substancialmente na análise dos processos que envolvem desde a liberação do fármaco até sua concentração plasmática. Tais métodos devem não interferir com a fisiologia do órgão e serem capazes de monitorar a forma farmacêutica durante seu trajeto ao longo do TGI. Além de associar estes métodos a ensaios farmacocinéticos, que são necessários para quantificar a biodisponibilidade do fármaco.

A Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) é uma técnica biomagnética que foi estabelecida como um método alternativo na pesquisa farmacêutica para avaliar o comportamento de formas farmacêuticas sólidas *in vitro*, como uma ferramenta auxiliar ao controle da qualidade e, *in vivo*, como um método de monitoramento durante o trajeto ao longo dos diferentes segmentos do TGI (CORÁ *et al.*, 2008). Além disso, foi possível obter imagens magnéticas para caracterizar o processo de desintegração de formas farmacêuticas sólidas, implementando um novo conceito em imagens dos sistemas biológicos (CORÁ *et. al.*, 2005b).

Mais recentemente, a BAC foi proposta em associação com a farmacocinética, em uma abordagem denominada Magnetofarmacocinética (MgPK), que consiste em relacionar os parâmetros referentes ao monitoramento magnético da forma farmacêutica com os parâmetros farmacocinéticos e biodisponibilidade do fármaco (FERRARI *et al.*, 2014; PIRES, 2016; GROSSKLAUS, 2016).

Diante do exposto, essa proposta consiste em empregar a Magnetofarmacocinética (MgPK) para avaliar a influencia da alteração do pH gástrico provocado pelo tratamento com omeprazol no processo de liberação de um fármaco modelo administrado pela via oral em comprimidos revestidos com Eudragit® E-100.

5. Conclusão

A abordagem magnetofarmacocinética (MgPK) empregada neste estudo, de forma inédita, contribui para avaliar criticamente o comportamento de uma forma farmacêutica sólida frente a um meio complexo como o TGI do homem. Muito embora os ensaios *in vitro* sejam bem estabelecidos e reconhecidos como ferramentas indispensáveis para o controle de qualidade de uma formulação, nenhum teste é capaz de simular, perfeitamente, as condições encontradas *in vivo* (McConel 2008). Falhas na liberação do fármaco, decorrentes ou não da formulação, podem resultar em falhas terapêuticas.

É importante destacar que o TGI é influenciado por uma série de fatores que incluem desde o estado prandial, doenças e a co-administração de fármacos, que podem alterar a fisiologia e, desta forma, interferir com os processos farmacêuticos (HATTON *et. al*., 2018). Portanto, abordagens que permitem avaliar o comportamento da forma farmacêutica, desde a localização em um determinado segmento, até as etapas envolvidas na liberação do princípio ativo da formulação associadas ao monitoramento do perfil farmacocinético, podem contribuir para ampliar o conhecimento para melhorar a farmacoterapia pela via oral. É neste contexto que a MgPK se destaca, especialmente porque utiliza a BAC, uma técnica biomagnética não invasiva, livre de radiação e que não interfere na fisiologia do TGI.

6. Referências

- ALTREUTER, D.; KIRTANE, A. R.; GRANT, T.; KRUGER, C.; TRAVERSO, G.; BELLINGER, A. *Changing the pill: developments towards the promise of an ultra long-acting gastroretentive dosage form.* Exp. Op. Drug Deliv., v. 15, p. 1189-1198, 2019.
- AUGUSTIJINS, P.; WUYTS, B.; HENS, B.; ANNAERT, P.; BUTLER, J.; BROUWERS, J. *A review of drug solubility in human intestinal fluids: Implications for the prediction of oral absorption.* Eur. J. Pharm. Sci., v. 57, p. 322-332, 2014.
- BELLIA, G. F.; RAMIREZ, G. G.; BARON, M. G.; CROXTON, R.; RODRIGUEZ, J. G. *Analysis of omeprazole and esomeprazole obtained from traditional pharmacies and unlicensed internet websites using Raman spectroscopy, 1H-NMR and chemometric analysis.* Vib. Spect., v. 106, 2020.
- BERGSTRÖM, C. A. S.; HOLM, R.; JORGENSEN, S. A.; ANDERSSON, S. B. E.; ARTURSSON, P.; BEATO, S.; BORDE, A.; BOX, K.; BREWSTER, M.; DRESSMAN, J.; FENG, K. I.; HALBERT, G.; KOSTEWICZ, E.; McALLISTER, M.; MUENSTER, U.; THINNES, J.; TAYLOR, R.; MULLERTZ, A. *Early pharmaceutical profiling to predict oral drug absorption: Current status and unmet needs.* Eur. J. Pharm. Sci., v. 57, p. 173-199, 2014.
- BILLANY, M. *Suspensions and emulsion.* In: AULTON, M. E. *The Science of Dosage Form Design.* Ed. Pharmaceutics, 2nd ed., p. 340-342, 2002.
- BORODKIN, S.; SUNDBERG, P. *Polycarboxylic acid ion-exchange resin adsorbates for taste coverage in chewable tablets.* J. Pharm. Sci., v. 60, p. 1523-1527, 1971.
- COLESTIPOL, *Clinical Pharmacology.* Gold Standard Multimedia (http://www.cp.gsm.com, accessed on Feb 3, 2004), 2000.
- CORÁ, L. A.; FONSECA, P. R.; AMÉRICO, M. F.; OLIVEIRA, R. B.; BAFFA, O.; MIRANDA, J. R. A. *Influence of compression forces on tablets disintegration by AC Biosusceptometry.* Eur. J. Pharm. Biopharm., v. 69, p. 372-379, 2008.
- COSTA, P. *An alternative method to the evaluation of similarity factor in dissolution testing.* Int. J. Pharm., v. 22, p. 77-83, 2001.
- DARJI, M. A.; LALGE, R. M.; MARATHE, S. P.; MULAY, T. D.; FATIMA, T.; ALSHAMMARI, A.; LEE, H. K.; REPKA, M. A.; MURTHY, S. N. *Excipient Stability in Oral Solid Dosage Forms: A Review.* AAPS Pharm. Sci. Tech., vol. 19, 2018.
- DEBOTTON, N.; DAHAN, A. *Applications of Polymers as Pharmaceutical Excipients in Solid Oral Dosage Forms.* Inc. Med. Res. Rev., v. 37, p. 52-97, 2017.

- DRESSMAN, J. B.; BERARDI, R. R.; DERMENTZOGLOU, L. C.; RUSSELL, T. L.; SCHMALTZ, S. P.; BARNETT, J. L.; JARVENPAA, K. M. *Upper gastrointestinal (GI) pH in young, healthy men and women.* Pharm. Res., v. 7, p. 756–761, 1990.
- DRESSMAN, J. B.; VERTZONI, M.; GOUMAS, K.; REPPAS, C. *Estimating drug solubility in the gastrointestinal tract.* Adv. Drug Deliv. Rev., v. 59, p. 591-602, 2007.
- EFENTAKIS, M.; DRESSMAN, J. *Gastric juice as a dissolution medium: surface tension and pH.* Eur. J. Drug Metab. Pharm., v. 23, p. 97–102, 1998.
- Farooq, U.; Khan, S.; Nawaz, S.; Ranjha, N. M.; Haider, M. S.; Khan, M. M.; Dar, E.; Nawaz, A. *Enhanced gastric retention and drug release via development of novel floating microspheres based on Eudragit E100 and polycaprolactone: synthesis and in vitro evaluation.* Des. Mono. Polym., v. 20, p. 419-433, 2017.
- GAO, Z.; NGO, C.; YE, W.; RODRIGUEZ, J. D.; KEIRE, D.; SUN, D.; WEN, H.; JIANG, W. *Effects of Dissolution Medium pH and Simulated Gastrointestinal Contraction on Drug Release From Nifedipine Extended-Release Tablets.* J. Pharm. Sci, p.1-6, 2018.
- JIMENEZ-KAIRUZ, A. F.; ALLEMANDI, D. A.; MANZO, R. H. *Equilibrium properties and mechanism of kinetic release of metoclapramide from carbomer hydrogels.* Int. J. Pharm., v. 250, p. 129-136, 2003.
- JIMENEZ-KAIRUZ, A. F.; ALLEMANDI, D. A.; MANZO, R. H. *The improvement of aqueous chemical stability of a model basic drug by ion pairing with acid groups of polyelectrolytes.* Int. J. Pharm., v. 269, p. 149-156, 2004.
- JIMENEZ-KAIRUZ, A. F.; LLABOT, J. M.; ALLEMANDI, D. A.; MANZO, R. H. *Swellable drug-polyelectrolyte matrices (SDPM): characterization and delivery properties.* Int. Pharm., v. 288, p. 87-99, 2005.
- JUNG, J. Y.; YOO, S. D.; LEE, S. H.; KIM, K. H.; YOON, D. S.; LEE, K. H. *Enhanced solubility and dissolution rate of itraconazole by a solid dispersion technique.* Int. J. Pham., v. 187, p. 209-218, 1999.
- KALANTZI, L.; GOUMAS, K.; KALIORAS, V.; ABRAHAMSSON, B.; DRESSMAN, J. B.; REPPAS, C. *Characterization of the human upper gastrointestinal contents under conditions simulating bioavailability/bioequivalence studies.* Pharm. Res., v. 23, p. 165-176, 2006.
- KHAN, K. A . *The concept of dissolution efficiency.* J. Pharm. Pharmacol., v. 27, p. 48-49, 1975.

- KORTEJÄRVI, H.; URTTI, A.; YLIPERTTULA, M. *Pharmacokinetic simulation of biowaiver criteria: The effects of gastric emptying, dissolution, absorption and elimination rates.* Eur. J. Pharm. Sci., v. 30, p. 155–166, 2007.
- KOSTEWICZ, E. S.; ABRAHAMSSON, B.; BREWSTER, M.; BROUWERS, J.; BUTLER, J.; CARLET, S.; DICKINSON, P. A.; DRESSMAN, J.; HOLM, R.; KLEIN, S.; MANN, J.; McALLISTER, M.; MINEKUS, M.; MUENSTER, U.; MÜLLERTZ, A.; VERWEI, M.; VERTZONI, M.; WEITSCHIES, W.; AUGUSTIJINS, P. *In vitro models for the prediction of in vivo performance of oral dosage forms.* Eur. J. Pharm. Sci., v. 57, p. 342-366, 2014.
- KOSTRZEWSKA, M.; SIERGIEJKO, A. S.; OLSZANSKA, D.; JURKOWSKA, G.; GARLEY, M.; WRONA, W. R.; JABLONSKA, E.; JAMIOLKOWSKI, J.; DABROWSKI, A. *The effect of omeprazole treatment on the gut microflora and neutrophil function.* Cl. Res. Hepat. Gastroent., v. 41, p. 575-584, 2017.
- KUSHCHEVSKAYA, N. F. *Use of ferromagnetic particles in medicine.* Pow. Metall. Met. Cer., vol. 36, p. 11-12, 1997.
- LENNERNÄS, H.; AARONS, L.; AUGUSTIJINS, P.; BEATO, S.; BOLGER, M.; BOX, K.; BREWSTER, M.; BUTLER, J.; DRESSMAN, J.; HOLM, R.; FRANK, K. J.; KENDALL, R.; LANGGUTH, P.; SYDOR, J.; LINDAHL, A.; McALLISTER, M.; MUENSTER, U.; MÜLLERTZ, A.; OJALA, K.; PEPIN, X.; REPPAS, C.; HODJEGAN, A. R.; VERWEI, M.; WEITSCHIES, W.; WILSON, C.; KARLSSON, C.; ABRAHAMSSON, B. *Oral biopharmaceutics tools – Time for a new initiative – An introduction to the IMI project OrBiTo.* Eur. J. Pharm. Sci., v. 57, p. 292-299, 2014.
- LI, C.; WANG, J.; WANG, Y.; GAO, H.; WEI, G.; HUANG, Y.; YU, H.; GAN, Y.;WANG, Y.; MEI, L.; CHEN, H.; HU, H.; ZHANG, Z.; JIN, Y. *Recent progress in drug delivery.* Ch. Pham. Ass., v. 9, p. 1145-1162, 2019.
- LINDAHL, A.; UNGELL, A. -L.; KNUTSON, L.; LENNERNÄS, H. *Characterization of fluids from the stomach and proximal jejunum in men and women.* Pharm. Res., v. 14, p. 497–502, 1997.
- MADERUELO, C.; LANOA, J. M.; ZARZUELO, A. *Enteric coating of oral solid dosage forms as a tool to improve drug bioavailability.* Eur. J. Pharm. Sci., v. 138, 2019.
- McCONNELL, E. L.; FADDA, H. M.; BASIT, A. W. *Gut instincts: Explorations in intestinal physiology and drug delivery.* Int. J. Pharm., v. 364, p. 213-226, 2008.
- MOORE, J. W.; FLANNER, H. H. *Mathematical comparison of dissolution profiles.* Pharm. Tech., v. 20, p. 64-74, 1996.

- MULLIN, J. M.; GABELLO, M.; MURRAY, L. J.; FARRELL, C. P.; BELLOWS, J.; WOLOV, K. R.; KEARNEY, K. R.; RUDOLPH, D.; THORNTON, J. J. *Proton pump inhibitors: actions and reactions.* Drug Dis. Tod. v. 14, p. 647-660, 2009.
- PEDERSEN, B. L.; MÜLLERTZ, A.; BRONDSTED, H.; KRISTENSEN, H. G. *A comparison of the solubility of danazol in human and simulated gastrointestinal fluids.* Pharm. Res., v. 17, p. 891-894, 2000.
- PEIN, M.; PREIS, M.; ECKERT, C.; KIENE, F. E. *Taste-masking assessment of solid oral dosage forms – A critical review*. Int. J. Pharm., v. 465, p. 239-254, 2014.
- PERDERSEN, P. B.; VILMANN, P.; BAR-SHALOM, D.; MULLERTZ, A.; BALDURSDOTTIR, S. *Characterization of human fasted gastric fuid for relevant rheological parameters and gastric lipase activities.* Eup. J. Pharm. Biopharm., v. 85, p. 958-965, 2013.
- PIRES, D. W. *Influência da Motilidade Gastrintestinal no Processo de Desintegração de Comprimidos.* 2016. 58f. Dissertação (Mestrado) – Instituto de Biociências de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu, 2016.
- POONGOTHAI, S.; BALAJI, V.; MADHAVI, B.; RAJASEKBAR, R.; ILAVARASAN, R.; KARRUNAKARAN, C. M. *A sensitive dissolution test method for the development and validation of levetiracetam tablets by reverse phase-HPLC technique.* Int. J. Pharm. Tech Res., v. 3, p. 1023-1032, 2011.
- QUINTEROS, D. A.; RIGO, V. R.; JIMENEZ-KAIRUZ, A. F.; OLIVEIRA, M. E.; MANZO, R. H.; ALLEMANDI, D. A. *Interaction between a cationic polymethacrylate (Eudragit E100) and anionic drugs.* Eur. J. Pharm. Sci., v. 33, p. 72-79, 2008.
- RIGO, M. V. R.; ALLEMANDI, D. A.; MANZO, R. H. *Swellable drug-polyelectrolyte matrices (SDPM) of alginic acid: Characterization and delivery properties.* Int. Pharm., v. 322, p. 36-43, 2006.
- RIGO, M. V. R.; OLIVEIRA, M. E.; RUBIO, M.; MANZO, R. H. *Enhanced intestinal permeability and oral bioavailability of enalapril maleate upon complexation with the cationic polymethacrylate Eudragit E100.* Eur. J. Pham. Sci., v. 55, p. 1-11, 2014.
- RONCHI, F.; SERENO, A.; PAIDE, M.; SACRÉ, P.; GUILLAUME, G.; STÉPHENNE, V.; GOOLE, J.; AMIGHI, K. *Development and evaluation of an omeprazole-based delayed-release liquid oral dosage form.* Int. J. Pharm., v. 567, 2019.
- SAVARINO, V.; DI MARIO, F.; SCARPIGNATO, C. *Proton pump inhibitors in GORD: An overview of their pharmacology, efficacy and safety.* Pharm. Res.; v. 59, p. 135-153, 2009.

- SEGREGUR, D.; FLANAGAN, T.; MANN, J.; MOIR, A.; KARLSSON, E. M.; HOCH, M.; CARLILE, D.; JEANNE, S. S.; DRESSMAN, J. *Impact of Acid-Reducing Agents on Gastrointestinal Physiology and Design of Biorelevant Dissolution Tests to Reflect These Changes.* J. Pharm. Sci., p. 1-17, 2019.
- SILCHENKO, S.; NESSAH, N.; LI, J.; LI, L. B.; HUANG, Y.; OWEN, A. J.; HIDALGO, I. J. *In vitro dissolution absorption system (IDAS2): Use for the prediction of food viscosity effects on drug dissolution and absorption from oral soliddosage forms*. Eur. J. Pharm. Sci., v. 143, 2020.
- THWALA, L. N.; PRÉAT, V.; CSABA, N. S. *Emerging delivery platforms for mucosal administration of biopharmaceuticals: A critical update on nasal, pulmonary and oral routes.* Exp. Op. Drug Deliv., 2016.
- VILCHES, A. P.; JIMENEZ-KAIRUZ, A.; ALOVERO, F.; OLIVEIRA, M. E.; ALLEMANDI, D. A.; MANZO, R. H. *Release kinetics and up-take studies of model fluoroquinolones from carbomer hydrogels.* Int. J. Pharm., v. 246, p. 17-24, 2002.