

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

"Julio de Mesquita Filho"

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

MAGNETÔMETRO DE BOMBEAMENTO ÓPTICO PARA
AVALIAÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

MATEUS PADILHA PEREIRA DA SILVA

ORIENTADOR: PROF. TITULAR JOSÉ RICARDO DE ARRUDA MIRANDA

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

“Julio de Mesquita Filho”

INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU

MAGNETÔMETRO DE BOMBEAMENTO ÓPTICO PARA
AVALIAÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS

MATEUS PADILHA PEREIRA DA SILVA

ORIENTADOR: PROF. TITULAR JOSÉ RICARDO DE ARRUDA MIRANDA

Dissertação de mestrado apresentado ao Instituto de Biotecnologia, Campus de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Mestre no Programa de Pós-Graduação em Biologia Geral e Aplicada, Área de concentração *Processos e Sistemas Biológicos*.

Prof. Titular José Ricardo de Arruda Miranda

S586m	Silva, Mateus Padilha Pereira da MAGNETÔMETRO DE BOMBEAMENTO ÓPTICO PARA AVALIAÇÃO DE FORMAS FARMACÊUTICAS SÓLIDAS / Mateus Padilha Pereira da Silva. -- , 2025 40 p. : il., tabs. Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu, Orientador: José Ricardo de Arruda Miranda 1. Biomagnetismo. 2. Magnetômetros de Bombeamento Óptico. 3. Formas Farmacêuticas Sólidas. I. Título.
-------	--

Impacto potencial desta pesquisa

Título da dissertação: Magnetômetro de bombeamento óptico para avaliação de formas farmacêuticas sólidas.

Impacto científico: Essa pesquisa apresenta um grande potencial de impacto científico por se tratar do desenvolvimento de uma nova técnica de monitoramento de formas farmacêuticas sólidas nunca antes empregada, inovando as ferramentas de pesquisa disponíveis na área farmacêutica. Este estudo utilizou de um magnetômetro de bombeamento óptico (OPM) para o monitoramento de comprimidos magnéticos, devido à sensibilidade do OPM foi possível obter uma diminuição de 10 vezes na quantidade de marcadores magnéticos utilizados em formas farmacêuticas sólidas atualmente em estudos *in vitro*, o que fornece uma aproximação significativa dos comprimidos magnéticos utilizados em pesquisas em relação aos comprimidos utilizados pela população, promovendo um sistema muito mais moderno, inovador e resultados mais fidedignos *in vitro*, além de apresentar uma nova ferramenta para monitoramento *in vivo*. Desta forma, esse estudo traz uma ferramenta mais sensível e servirá de base para pesquisas futuras na área farmacêutica.

Impacto Econômico e Social: Através desse estudo foi possível realizar uma diminuição de marcadores magnéticos de comprimidos utilizados atualmente em pesquisas científicas, o que aproxima os comprimidos magnéticos dos comprimidos comercializados no mercado atual e utilizados pela população. Os resultados obtidos neste estudo irão contribuir com pesquisas futuras na área farmacêutica, e consequentemente com a saúde humana.

Potential Impact of This Research

Dissertation Title: Optically Pumped Magnetometer for the Evaluation of Solid Dosage Forms.

Scientific Impact: This research presents significant scientific impact potential as it involves the development of a novel monitoring technique for solid dosage forms, never before employed, thus innovating the research tools available in the pharmaceutical field. This study used an optically pumped magnetometer (OPM) for monitoring magnetic tablets. Due to the high sensitivity of the OPM, it was possible to achieve a tenfold reduction in the amount of magnetic tracers used in solid dosage forms currently studied *in vitro*. This represents a significant step toward making magnetic tablets used in research more comparable to those used by the general population, promoting a much more modern, innovative system and providing more reliable *in vitro* results. Additionally, it introduces a new tool for *in vivo* monitoring. Therefore, this study offers a more sensitive tool that will serve as a foundation for future research in the pharmaceutical field.

Economic and Social Impact: This study enabled a significant reduction in the amount of magnetic tracers required in tablets currently used in scientific research, bringing magnetic tablets closer to those commercially available on the market and used by the population. The results obtained from this study will contribute to future research in the pharmaceutical field and, consequently, to improvements in human health.

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA DISSERTAÇÃO: Magnetômetro de bombeamento óptico para avaliação de formas farmacêuticas sólidas

AUTOR: MATEUS PADILHA PEREIRA DA SILVA

ORIENTADOR: JOSÉ RICARDO DE ARRUDA MIRANDA

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Mestre em Biologia Geral e Aplicada, área: Biologia Celular Estrutural e Funcional pela Comissão Examinadora:

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

Profa. Dra. MADILEINE FRANCELY AMERICO (Participação Virtual)
Instituto de Ciências Biológicas e da Saúde - UFMT

Prof. Dr. LUIS ANTONIO JUSTULIN JUNIOR (Participação Virtual)
Departamento de Biologia Estrutural e Funcional / Instituto de Biociências de Botucatu - Unesp

Botucatu, 04 de abril de 2025

Documento assinado digitalmente
 **FLÁVIA DANIELI MARTINS GODINHO**
Data: 04/04/2025 09:55:54-0300
Verifique em <https://validar.dl.gov.br>

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

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos meus pais, Rosalia e Odilon, e irmão, Lucas, pelo suporte, incentivo constante, apoio, carinho, e amor incondicional durante todo o trajeto. Sem eles nada seria possível.

Ao meu orientador Prof. Dr. José Ricardo de Arruda Miranda por ter proporcionado conhecimento, maturidade e aprendizado .

Aos meus companheiros de laboratório, em especial ao Erick por todo auxílio durante o desenvolvimento desse trabalho.

Agradeço a Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho” e todos os seus servidores, por toda a infraestrutura.

Agradecimentos a Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior pelo financiamento.

Aos meus grandes amigos Gustavo e Vitor, por todo companheirismo, e experiências durante todo o trajeto.

RESUMO

A via oral é alvo de grande interesse da indústria farmacêutica, principalmente por ser a via mais utilizada na administração de fármacos, de melhor adesão pelo paciente e uma forma segura de administração. A formulação das formas farmacêuticas sólidas (FFS) são as mais utilizadas, assim, garantir a liberação adequada do fármaco é de suma importância. Nesse contexto, surge a necessidade de avaliar os parâmetros de FFS ao longo do trato gastrointestinal (TGI). Para esses estudos, a implementação de técnicas biomagnéticas têm se destacado ao longo dos anos. Entre as técnicas utilizadas, vale elencar a Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) - uma técnica versátil e não invasiva. Porém, para sua aplicação é necessário uma alta concentração de marcador magnético nas formulações (cerca de 50% da massa da FFS) o que pode influenciar em parâmetros farmacotécnicos. Por outro lado, os magnetômetros de bombeamento óptico (OPM) estão sendo propostos para uma vasta gama de aplicações, devido à sua sensibilidade. Esse trabalho busca desenvolver uma nova ferramenta para obter de maneira *in vitro* e *in vivo* via OPM, o tempo de desintegração de comprimidos (TDC) e o tempo de dissolução de revestimento (TDR), utilizando o mínimo possível de marcadores magnéticos na formulação das FFS. Foram realizados ensaios *in vitro* simulando o meio de dissolução do estômago e experimentos *in vivo* para obter e determinar o TDR e o TDC da FFS desenvolvida. Obteve-se *in vitro* o TDR e TDC das formulações 1 (F1), 2 (F2) e 3 (F3), de modo que a F1 utilizou-se de 50 mg de marcador magnético - esta sendo a nova FFS desenvolvida e utilizando 10 vezes menos marcador magnético do que em estudos farmacêuticos via BAC -, a F2 utilizou-se de 500 mg, e a F3 800 mg. Através dos resultados obteve-se o TDR (142,94 s, 167,21 s, 201,50 s) e TDC (67,21 s, 68,30 s, 84,50 s) das formulações 1, 2 e 3, respectivamente, demonstrando uma influência diretamente proporcional entre o marcador magnético utilizado e os processos tempo-dependentes analisados, também foi possível obter tais parâmetros nos experimentos *in vivo*. Dessa forma, o OPM se mostrou capaz de quantificar o TDR e TDC das FFS, e reduzir significativamente a quantidade de marcador magnético utilizado nas FFS *in vitro*, fornecendo resultados mais fidedignos e uma formulação muito mais próxima à comercial. O OPM apresentou excelentes resultados iniciais *in vivo*, porém novos ensaios devem ser realizados visando ainda mais minimizar a massa de material magnético empregada como traçador, devido a maior distância entre o sensor e a FFS localizada dentro do estômago dos voluntários, foi necessário aumentar a quantidade de traçador magnético. Apesar da boa performance do sensor OPM, novos arranjos e configurações devem ser avaliadas para futuros estudos de empregabilidade.

ABSTRACT

The oral route is of great interest to the pharmaceutical industry, primarily because it is the most widely used method for drug administration, offering better patient adherence and being a safe form of delivery. Solid oral dosage forms (SDF) are the most commonly used, and ensuring proper drug release is of utmost importance. In this context, there is a need to evaluate the parameters of SDFs throughout the gastrointestinal tract (GIT). For such studies, the implementation of biomagnetic techniques has gained prominence over the years. Among the techniques used, it is worth highlighting Alternating Current Biosusceptometry (ACB) — a versatile and non-invasive method. However, its application requires a high concentration of magnetic tracer in the formulations (around 50% of the SDF mass), which can influence pharmaceutical parameters. On the other hand, optically pumped magnetometers (OPM) have been proposed for a wide range of applications due to their high sensitivity. This study aims to develop a new tool to determine, both in vitro and in vivo using OPM, the tablet disintegration time (TDT) and coating dissolution time (CDT), using the lowest possible amount of magnetic tracers in the SDF formulations. In vitro tests simulating the stomach dissolution medium and in vivo experiments were conducted to determine the CDT and TDT of the developed SDF. The in vitro results obtained CDT and TDT for formulations 1 (F1), 2 (F2), and 3 (F3), where F1 used 50 mg of magnetic tracer — this being the new SDF developed, employing ten times less magnetic tracer compared to pharmaceutical studies using ACB —, F2 used 500 mg, and F3 used 800 mg. The results showed CDT (142.94 s, 167.21 s, 201.50 s) and TDT (67.21 s, 68.30 s, 84.50 s) for formulations 1, 2, and 3, respectively, demonstrating a directly proportional influence between the amount of magnetic tracer used and the time-dependent processes analyzed. These parameters were also successfully obtained in the in vivo experiments. Thus, the OPM proved capable of quantifying the CDT and TDT of SDFs while significantly reducing the amount of magnetic tracer used in vitro, providing more reliable results and a formulation much closer to commercial products. The OPM showed excellent preliminary in vivo results; however, further experiments are needed to further minimize the amount of magnetic tracer employed, since the greater distance between the sensor and the SDF located inside the volunteers' stomachs required an increased amount of tracer. Despite the good performance of the OPM sensor, new setups and configurations should be considered for future employability studies.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Representação dos fantasmas com concentração de 0,03 a 1,5 gramas (g) de ferrita de manganês posicionados a 10 milímetros (mm) do OPM para medida de caracterização do sensor.

Figura 2: Representação do fantoma com concentração de 0,6 gramas (g) de ferrita de manganês posicionado nas distâncias de 5, 10, 20, 30, 40 e 50 milímetros (mm) do OPM para medida de caracterização do sensor.

Figura 3. Friabilômetro Nova Ética modelo 300-1 utilizado no teste de Friabilidade .

Figura 4. Representação do aparato de vidro contendo solução gástrica simulada e posicionado acima (10 mm) do OPM para aquisição do TDR e TDC *in vitro*.

Figura 5. Representação do posicionamento dos voluntários para aquisição do TDR e TDC com o sensor OPM *in vivo*.

Figura 6. Imã de Neodímio SuperMagnet® N52. Fonte: retirado do site da SuperMagnet®.

Figura 7: Intensidade de campo magnético (nT) em função da tensão aplicada no solenóide (mV). Intensidade de campo registrada via OPM (em vermelho), e a intensidade de campo teórica (em preto).

Figura 8. Intensidade de campo magnético adquirido pelo sensor OPM em função da concentração de material magnético em cada fantoma.

Figura 9. : (A): Intensidade de campo magnético adquirida pelo sensor OPM em função da distância entre o fantoma e o sensor.(B): Intensidade de campo magnético em função da distância entre o fantoma e o sensor em escala dilog, onde a reta vermelha indica o decaimento $r=1$ e a reta laranja um $r=2$, se aproximando de um comportamento de dipolo.

Figura 10. Comprimidos magnéticos da Formulação 1 - 50 mg (1), Formulação 2 – 500 mg (2) e Formulação 3 – 800 mg (3).

Figura 11. Perfil magnético de um comprimido da Formulação 3 (A), Formulação 2 (B) e Formulação 1 (C), durante todo o período da medida, onde a seta 1 indica o momento de inserção do comprimido, o intervalo entre as setas 2 e 3 indica o TDR e o intervalo entre 3 e 4 indica o TDC.

Figura 12. : (A): Média e desvio padrão do TDR das Formulações 1 (F1), 2 (F2) e 3 (F3), contendo 50 , 500 e 800 mg de ferrita de manganês, respectivamente. (B) Média e desvio padrão do TDC das Formulações 1 (F1), 2 (F2) e 3 (F3), contendo 50 , 500 e 800 mg de ferrita de manganês, respectivamente. Considerando uma significância de p

<0,05 pelo teste de Kruskal-Wallis.

Figura 13. Média e desvio padrão do campo magnético remanente das formulações 1 (ΔB_{r1}), 2 (ΔB_{r2}) e 3 (ΔB_{r3}) representado em gráfico de barras e analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis com significância de $p < 0,05$ adotada.

Figura 14: : (A): Comparação do TDR da Formulação 1 magnetizado apenas com o campo da Terra (F1) e magnetizados com ímã de 1,48T (F1MAG). (B): Comparação do TDC da Formulação 1 magnetizado apenas com o campo da Terra (F1) e magnetizados com o ímã de 1,48T (F1MAG). Considerando uma significância de $p < 0,05$ pelo teste de Wilcoxon.

Figura 15: Campo magnético em função do tempo obtido em um comprimido magnetizado com ímã (em preto), e um comprimido magnetizado com o campo da Terra (em vermelho).

Figura 16: (A)- Sinal magnético obtido de um voluntário sem a magnetização com ímã. (B)- perfil magnético do voluntário após a magnetização com ímã, onde a seta 1 representa a chegada do comprimido no estômago, o período entre a seta 1 e 2 representa o TDR, e o período entre a seta 2 e 3 o TDR.

LISTA DE TABELAS

Tabela 1. Excipientes utilizados nas formulações dos comprimidos magnéticos expressos em gramas (g).

Tabela 2. Reagentes e quantidades utilizados para dissolução do polímero pH-dependente e posterior processo de revestimento dos comprimidos magnéticos.

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

TGI: Trato gastrintestinal

FFS: Formas farmacêuticas sólidas

TDR: Tempo de dissolução de revestimento

TDC: Tempo de desintegração de comprimido

SQUID: *Superconducting Quantum Interference Device*

AMR: *Anisotropic magneto resistance*

BAC: Biosusceptometria de corrente alternada

NIST: *National Institute of Standards and Technology*

OPM: *Optically pumped magnetometer*

QTFM: *QuSpin Total-Field Magnetometer*

QZFM: *QuSpin Zero-Field Magnetometer*

DC: *Direct current*

SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO	14
2. OBJETIVOS	16
3. MATERIAIS E MÉTODOS.....	17
3.1. MAGNETÔMETRO DE BOMBEAMENTO ÓPTICO (OPM)	17
3.2. CARACTERIZAÇÃO DO SENSOR OPM	18
3.2.1 RESPOSTA FRENTE A VARIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE MATERIAL MAGNÉTICO	18
3.2.2. RESPOSTA FRENTE A VARIAÇÃO DA DISTÂNCIA ENTRE A FONTE MAGNÉTICA E O SENSOR.....	19
3.3. SÍNTESE E CONFECÇÃO DOS COMPRIMIDOS MAGNÉTICOS....	19
3.4. CONTROLE DE QUALIDADE DOS COMPRIMIDOS MAGNÉTICOS	20
3.5. COMPRIMIDOS MAGNÉTICOS REVESTIDOS.....	21
3.6. PREPARO DO MEIO GÁSTRICO SIMULADO	22

3.7. TESTE DE DISSOLUÇÃO DE REVESTIMENTO, DESINTEGRAÇÃO DE COMPRIMIDO E CAMPO MAGNÉTICO REMANENTE (<i>IN VITRO</i>).....	22
3.8. MAGNETIZAÇÃO REMANENTE.....	23
3.9. INICIALIZAÇÃO DO PROTOCOLO <i>IN VIVO</i>	24
3.10. APRIMORAMENTO DA INSTRUMENTAÇÃO <i>IN VITRO</i> E DO PROTOCOLO <i>IN VIVO</i>	25
3.10.1. COMPRIMIDOS MAGNÉTICOS MAGNETIZADOS	25
3.11. ANÁLISE DOS DADOS	26
4. RESULTADOS E DISCUSSÃO	26
4.1. CARACTERIZAÇÃO DO SENSOR OPM	26
4.1.1 RESPOSTA FRENTE À VARIAÇÃO DA CONCENTRAÇÃO DE MATERIAL MAGNÉTICO	27
4.1.2 RESPOSTA FRENTE A VARIAÇÃO DA DISTÂNCIA ENTRE A FONTE MAGNÉTICA E O SENSOR	28
4.2. CONTROLE DE QUALIDADE DOS COMPRIMIDOS MAGNÉTICOS	29
4.3. COMPRIMIDOS MAGNÉTICOS REVESTIDOS	30

4.4. TEMPO DE DISSOLUÇÃO DE REVESTIMENTO E TEMPO DE DESINTEGRAÇÃO DE COMPRIMIDO (<i>IN VITRO</i>)	30
4.5. MAGNETIZAÇÃO REMANENTE.....	33
4.6. COMPRIMIDOS MAGNÉTICOS MAGNETIZADOS (<i>IN VITRO</i>).....	34
4.7. TDR E TDC <i>IN VIVO</i>	35
5. CONCLUSÃO	37
6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	38

1. INTRODUÇÃO

Ao administrar um fármaco devem ser considerados fatores como a via de administração e a forma farmacêutica apropriada para que o tratamento tenha a melhor eficácia possível, além de considerar o conforto e a aceitação do paciente para com o tratamento. A via oral é a mais utilizada na administração de fármacos principalmente por ser uma forma segura de administração, sendo o trato gastrointestinal (TGI) um dos principais acessos à circulação sistêmica (DEBOTTON; DAHAN, 2017; HUANBUTTA et al., 2019; LI et al., 2019). Por isso, a mesma é considerada alvo de grande interesse da indústria farmacêutica para o desenvolvimento de formulações que buscam otimizar a absorção de fármacos no TGI. As formas farmacêuticas sólidas (FFS), como os comprimidos, ganham posição de destaque e são amplamente utilizadas devido à sua conveniência, precisão na dosagem e longa estabilidade, além da comodidade na administração.

Os comprimidos têm como objetivo primário a entrega imediata do fármaco ou promover a liberação em seguimentos específicos do TGI para que sejam absorvidos (CORÁ et al., 2006; SOARES et al., 2021). Entretanto, para que ocorra a liberação e absorção de fármacos de forma efetiva, é necessário que ocorra o processo de desintegração do comprimido. A desintegração é um processo tempo-dependente que ocorre sob ação de um desintegrante e promove a fragmentação da forma farmacêutica em partículas capazes de serem dissolvidas e posteriormente absorvidas. Logo, se ocorrer qualquer alteração nesse processo, a dissolução e absorção da substância ativa será afetada, prejudicando a eficácia do tratamento (MELIA; DAVIS, 1989).

Com isso, parâmetros farmacotécnicos como formulação, dissolução do revestimento, tempo de desintegração e força de compressão podem afetar a velocidade e a extensão da absorção do fármaco, o que por sua vez, pode impactar na biodisponibilidade, que é um processo fundamental para determinar a exposição sistêmica do fármaco administrado (MARKL et al., 2021; MELIA; DAVIS, 1989).

Dessa maneira, se torna imprescindível a aplicação de diferentes técnicas para analisar e compreender como esses parâmetros farmacotécnicos podem influenciar no tempo de desintegração de comprimidos (TDC), no tempo de dissolução de revestimento (TDR) e consequentemente a disponibilidade do fármaco no meio.

A implementação de técnicas fundamentadas no Biomagnetismo para

monitoramento de maneira não invasiva de formas farmacêuticas sólidas tem demonstrado grande eficácia em suas aplicações ao longo dos anos. (RODRIGUES et al., 2024; SOARES et al., 2021).

Dentre as técnicas utilizadas, as mais consolidadas são os Dispositivos Supercondutores de Interferência Quântica (SQUIDS – do inglês *Superconducting Quantum Interference Device*), Sensores Anisotrópicos Magneto-resistivos (AMR), além da Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC).

Utilizando o SQUID é possível determinar a localização, a orientação e a evolução temporal do marcador magnético, obtendo-se informações sobre o tempo de trânsito gastrointestinal da forma farmacêutica (WEITSCHIES et al., 2005). Por ser uma técnica altamente sensível, o SQUID tem como principal desvantagem o alto custo de manutenção, além de ser pouco viável para estudos de desintegração de comprimidos. A técnica AMR baseia-se na alteração da resistividade elétrica de um material provocada pela aplicação de um campo magnético (KWIATKOWSKI; TUMANSKI, 1986). Os sensores AMR foram utilizados para monitorar o trânsito gastrointestinal de marcadores magnetizados, bem como o processo de desintegração de comprimidos (WEITSCHIES et al., 2001). Entretanto, como a desintegração promove a perda do momento magnético do marcador, nenhuma informação adicional pode ser adquirida pelos sensores AMR após o processo.

A Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) despontou como uma técnica alternativa para estudos enfocando a motilidade gastrointestinal (AMÉRICO et al., 2007, 2009; BAFFA et al., 1995; MIRANDA et al., 1997; ROMEIRO et al., 2006) bem como a pesquisa farmacêutica (CORÁ et al., 2009). A BAC aplicada à pesquisa farmacêutica proporcionou outra abordagem referente ao processo de desintegração de comprimidos e cápsulas *in vitro* e no TGI humano (CORÁ et al., 2006, [s.d.]). Contudo para sua aplicação é necessário uma alta concentração de marcador magnético (micropartículas de ferrita de manganês), ou seja, cerca de 50% da massa da FFS utilizada nesses estudos, o que pode afetar consideravelmente a exatidão e confiabilidade das determinações referentes ao tempo de desintegração (TDC) e tempo de dissolução do revestimento (TDR).

Recentemente o *National Institute of Standards and Technology* (NIST), desenvolveu os primeiros magnetômetros de bombeamento óptico microfabricados (OPM – *Optically Pumped Magnetometers*) que são capazes de detectar campos

magnéticos na mesma escala de sensibilidade que sensores do tipo SQUID (da ordem de $fT/\sqrt{Hz}$), com o grande diferencial de não necessitarem de resfriamento, operando em temperatura ambiente (SHAH; WAKAI, 2013). Devido às suas versatilidades e sensibilidade, os sensores do tipo OPM, apesar de estarem em estágios iniciais de aplicação, estão sendo propostos para uma vasta gama de aplicações, inclusive na área de nanotecnologia e na área da saúde (BATIE et al., 2018; JOHNSON et al., 2012; WYLLIE et al., 2012).

Com isso torna-se possível a sua aplicação na detecção de parâmetros de FFS, como o TDC e TDR, apresentando concentração muito menor de marcador magnético, e conseqüentemente, muito próximo à formulação comercial, fornecendo resultados mais fidedignos. Vale-se ressaltar que até o momento não encontramos trabalhos que avaliem FFS através do sensor OPM.

Em vista disso, este trabalho apresenta a aplicação de magnetômetros do tipo OPM na pesquisa farmacêutica, buscando uma diminuição na concentração de micropartículas de ferrita de manganês atualmente utilizada nas formulações estudadas via BAC e AMR, para assim obter um sistema muito mais sensível, moderno e que proporcione resultados mais fidedignos, inovando as ferramentas disponíveis para estudos que envolvam o monitoramento e avaliação de FFS *in vitro*, e também a introdução destes magnetômetros em experimentos *in vivo*, para futura aplicação nos aspectos motores e funcionais do TGI e sua influência nas FFS.

2. OBJETIVOS

Aplicar um novo dispositivo do tipo magnetômetros de bombeamento óptico (OPM) na área farmacêutica. Assim, caracterizando e correlacionando estudos *in vitro* e *in vivo*. Para isso os objetivos específicos foram:

- Caracterização do sensor OPM;
- A partir da caracterização, estabelecer e aplicar um limiar inferior de concentração de marcador magnético utilizado nas formulações de FFS;
- Confeccionar e revestir comprimidos magnéticos utilizando a menor concentração de marcador magnético com base no limiar inferior, visando reduzir a massa total dos comprimidos, aproximando-se das FFS comerciais;

- Realizar medidas magnéticas *in vitro* utilizando meio gástrico simulado avaliadas pelo sensor OPM;
- Realizar estudos iniciais *in vivo* com voluntários hígidos para obtenção do TDR e TDC no TGI humano;
- Aprimorar e otimizar a instrumentação para aplicações *in vitro* e *in vivo*.

3. MATERIAIS E MÉTODOS

3.1. Magnetômetro de bombeamento óptico (OPM)

A operação do magnetômetro baseia-se na interação de spins de elétrons atômicos com um campo magnético externo. Uma célula transparente contendo ^{87}Rb é esquentada até que o metal alcalino se torne vapor. Os elétrons deste metal são alinhados via bombeamento óptico com um feixe de luz polarizada (“A laser-pumped magnetometer for the mapping of human cardiomagnetic fields”, [s.d.]). Os spins alinhados formam um momento magnético coletivo que responde a um campo magnético externo. A orientação desse momento magnético coletivo é determinada incidindo um laser polarizado na célula que contém o vapor do ^{87}Rb . A rotação campo-dependente de Faraday é medida via análise da polarização do laser após atravessar a célula, resultando na quantificação do campo magnético. O sinal de saída é uma Lorentziana dispersiva centrada no campo magnético nulo, e a porção linear é usada como um discriminador de campo. Será utilizado um magnetômetro de bombeamento óptico do modelo QTFM Gen-2 (do inglês

– QuSpin Total-Field Magnetometer - OPM), contendo uma célula de vapor de Rb de $3 \times 3 \times 3 \text{ mm}^3$, adquirido da empresa QuSpin Inc., Louisville, CO – USA. A sensibilidade deste sistema é determinada por dois fatores: (1) o ruído de flutuação de spins; e (2) o ruído do disparo de fóton. A sensibilidade calculada para esse tipo de OPM é em torno $(1 \text{ fT})/\sqrt{\text{Hz}}$ similar ao utilizado por (KIM; SAVUKOV, 2016). A frequência de precessão

depende apenas da magnitude do campo magnético de fundo $[\sqrt{(B_x^2 + B_y^2 + B_z^2)}]$, e não dos componentes vetoriais de campo individuais do campo (B_x, B_y, B_z) . Por esta razão, o QTFM-Gen 2 é um magnetômetro escalar ou de “campo total”, e não um magnetômetro vetorial como o QZFM ou um fluxgate. Assim, não será necessário a utilização de uma câmara blindada para a obtenção de resultados nas medidas magnéticas desejadas.

3.2. Caracterização do sensor OPM

Com a finalidade de validar a intensidade de campo magnético em (nT) medida e registrada pelo sensor, o OPM foi posicionado no interior de um solenoide cuja as propriedades físicas eram previamente conhecidas. O solenoide foi escolhido por obter linhas de campo homogêneas em seu interior quando submetidos a uma corrente elétrica. Após o posicionamento do sensor OPM no centro do solenoide, foi aplicado uma tensão conhecida em (mV) através de uma fonte DC e a corrente elétrica foi mensurada. O campo do OPM foi medido e comparado com o teórico. Os valores de tensão aplicados no solenoide foram variados para que fosse possível obter mais pontos. A finalidade deste teste foi comparar os valores teóricos e medidos pelo OPM.

Após a validação teórica, como todas as técnicas e sistemas destinados a detecção de materiais magnéticos, é imprescindível a realização da caracterização frente ao traçador ou marcador magnético utilizado. Para isso dois testes in vitro foram realizados:

3.2.1 Resposta frente a variação da concentração de material magnético

Foram realizadas medidas magnéticas fixando o sensor e variando a concentração de material magnético utilizando fantasmas com as respectivas concentrações de micropartículas de ferrita de manganês: 0,03, 0,1, 0,4, 0,5, 0,8 e 1,5 gramas (g). Cada fantoma foi individualmente posicionado a 10 mm do centro do OPM e o sinal foi registrado, conforme mostrado na Figura 1 a seguir.

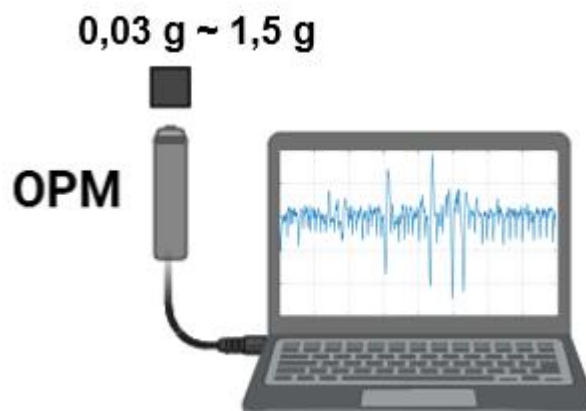


Figura 1: Representação dos fantasmas com concentração de 0,03 a 1,5 gramas (g) de ferrita de manganês posicionados a 10 milímetros (mm) do OPM para medida de caracterização do sensor.

3.2.2. Resposta frente a variação da distância entre a fonte magnética e o sensor

Além de variar a concentração de material magnético, foi utilizado um fantoma de micropartículas de ferrita de manganês com 0,6 gramas e a distância em relação ao centro do OPM foi variada, como ilustrado na Figura 2. A primeira posição do fantoma foi a uma distância de 5 mm do centro do sensor, seguido por 10 mm, 20 mm, 30 mm, 40 mm e 50 mm.

Ambos os testes são importantes para entender os limites de detecção e sensibilidade do sensor para um determinado marcador magnético, neste caso as micropartículas de ferrita de manganês.

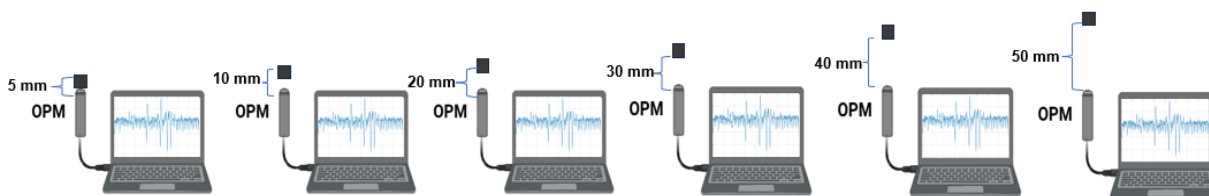


Figura 2: Representação do fantoma com concentração de 0,6 gramas (g) de ferrita de manganês posicionado nas distâncias de 5, 10, 20, 30, 40 e 50 milímetros (mm) do OPM para medida de caracterização do sensor.

3.3. Síntese e confecção dos Comprimidos Magnéticos

Após a caracterização da resposta dos sensores com relação a distância e concentração de material magnético, foram selecionadas e confeccionadas três formulações de comprimidos magnéticos para realização dos experimentos: 800mg, 500mg e 50 mg de ferrita de manganês, de modo que as duas primeiras possuem a mesma composição, variando apenas a quantidade do marcador magnético e estão descritas na Tabela 1. Todos os comprimidos utilizados nesse trabalho foram obtidos através do método de compressão direta de excipientes e marcador magnético. A pesagem dos ingredientes foi feita na balança analítica modelo XP 204 (Mettler Toledo, São Paulo, Brasil), a mistura foi preparada de maneira que os excipientes de cada comprimido contenham: celulose microcristalina (Henrifarma, São Paulo, Brasil), estearato de magnésio (Henrifarma, São Paulo, Brasil), dióxido de silício coloidal (Evonik, São Paulo, Brasil), explosol (Henrifarma, São Paulo, Brasil), e as micropartículas de ferrita de manganês (MnFe_2O_4) que foram selecionadas especificamente para atuar como marcador magnético por serem inertes ao organismo humano e a variação de pH do meio, fornecendo apenas dados da localização e comportamento do comprimido magnético. Após homogeneizada, a mistura foi prensada na prensa manual MA-90 (Marconi,

São Paulo, Brasil) utilizando uma matriz e punção de 12mm de diâmetro.

Componentes	Formulações		
	F1 (g)	F2 (g)	F3 (g)
Celulose Microcristalina	0,150	0,300	0,300
Estearato de Magnésio	0,010	0,010	0,010
Dióxido de silício coloidal	0,050	0,050	0,050
Explosol	0,020	0,040	0,040
Ferrita de Manganês	0,050	0,500	0,800
Total (g)	0,280	0,900	1,200

Tabela 1: Excipientes utilizados nas formulações dos comprimidos magnéticos expressos em gramas (g).

Para a concentração de micropartículas de ferrita de manganês da Formulação 1, foram realizados testes para estabelecimento de um limiar inferior de marcador magnético por comprimido, buscando assim diminuir ao máximo a quantidade dessas partículas na FFS e aproximando-as das formulações comerciais. Assim obtendo uma faixa de atuação característica dessa nova ferramenta em modelos farmacêuticos. Na Formulação 2 optou-se pela escolha de 500 mg de marcador magnético justamente por ser a principal formulação utilizada nos estudos de FFS via Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC). A escolha de 800 mg de marcador magnético para os comprimidos da Formulação 3 foi baseada no teste de caracterização realizado previamente, onde a concentração de 800 mg se apresentou próxima à saturação do sensor OPM.

Após confeccionados, os comprimidos magnéticos foram submetidos aos testes de friabilidade e dureza, considerados os testes de resistência mecânica oficiais da Farmacopeia Brasileira.

3.4. Controle de Qualidade dos Comprimidos Magnéticos

Para o controle de qualidade das formulações utilizadas neste trabalho foram realizados os testes de massa média e o teste de friabilidade dos comprimidos magnéticos. Para o teste de massa média, 20 comprimidos de cada formulação foram pesados separadamente utilizando uma balança analítica, em seguida foi calculada a massa média de cada formulação. O teste de friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos magnéticos à abrasão quando submetidos à ação mecânica. Para isso, 20 comprimidos da formulação 1 e 10 comprimidos da

formulação 2 e 3 foram pesados e dispostos separadamente em um friabilômetro modelo 300-1 (Nova Ética, São Paulo, Brasil), mostrado na Figura 3, que realizou rotações de 25 rpm por 4 minutos, conforme estabelecido pela (“Farmacopeia Brasileira — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa”, [s.d.]). Após remover qualquer resíduo de pó dos comprimidos, eles foram novamente pesados, a diferença entre o peso inicial e final representa a friabilidade, medida em função da porcentagem de pó perdido, sendo considerados aceitáveis apenas comprimidos com perda igual ou inferior a 1,5% do seu peso, e que não apresentaram rachaduras ou lascas.



Figura 3: Friabilômetro Nova Ética modelo 300-1 utilizado no teste de Friabilidade.

3.5. Comprimidos magnéticos revestidos

Os comprimidos magnéticos revestidos de liberação imediata, onde o revestimento se dissolve rapidamente em contato com o fluido gástrico, foram revestidos por uma solução de polímero pH-dependente, o Eudragit® E-100, através da técnica de *spray-drying* e sob condições determinadas pelo fabricante, considerando um ganho de massa de 3,5%.

A Tabela 2 mostra a formulação para 100g de solução, quantidade utilizada para revestir 50g de comprimidos.

Função	Material	Massa Total (g)	Massa Seca (g)
Polímero pH-dependente	Eudragit® E-100	6,250	6,250
Plastificante	PEG 6000 33% aquoso	1,890	0,625
Anti-aderente	Talco	3,130	3,125
Solvente	Acetona	35,490	-
Solvente	Álcool Isopropílico	53,240	-
	TOTAL	100,000	10,000

Tabela 2: Reagentes e quantidades utilizados para dissolução do polímero pH-dependente e posterior processo de revestimento dos comprimidos magnéticos.

3.6. Preparo do meio gástrico simulado

A maioria dos fármacos são ácidos ou bases fracas, portanto o pH tem papel fundamental na solubilidade dos mesmos. Logo, a predominância de uma das formas, ionizada (mais solúvel) ou não ionizada (menos solúvel), depende do pH e do pKa do fármaco (CHAWLA et al., 2003; DRESSMAN et al., 2007; HÖRTER; DRESSMAN, 2001). Os líquidos do TGI apresentam um gradiente de pH considerável, variando de 1,0 a 8,0. O fluido gástrico, alvo de interesse neste trabalho, é muito ácido, normalmente apresentando pH entre 1,0 a 3,0 em jejum. No duodeno, devido à secreção do bicarbonato de sódio que neutraliza o ácido, o pH do meio varia entre 2,5 e 6,5, no estado de jejum. No cólon, os valores normalmente encontrados são entre 5,5 a 7,0. Destaca-se que o pH é consideravelmente influenciado pela presença de alimento ou patologias relacionados ao TGI (AUGUSTIJNS et al., 2013; CHAWLA et al., 2003; DRESSMAN et al., 2007). Patologias como o diabetes promovem mudanças significativas no pH, assim como, infecções e outros tipos de enfermidades no TGI.

O meio de dissolução foi preparado conforme descrito na Farmacopeia Americana (USP, 2016) e está detalhado a seguir:

- **Solução pH 1,2:** Foi pipetado uma alíquota de 8,5 mL de ácido clorídrico concentrado para um balão volumétrico de 1000 mL contendo 500 mL de água. Em seguida, o volume do balão completado para 1000 mL com água purificada.

3.7. Teste de Dissolução de Revestimento, Desintegração de Comprimido e Campo magnético remanente (*in vitro*)

Preparadas as soluções padrão que simulam o fluido de dissolução gástrica, as soluções foram colocadas em um aparato de vidro, que foi posicionado acima do sensor OPM - de modo que os comprimidos ficassem a 10mm de distância do sensor - para a aquisição dos dados e determinação do tempo de dissolução de revestimento (TDR) e tempo de

desintegração do comprimido (TDC). Conforme ilustrado na Figura 4:

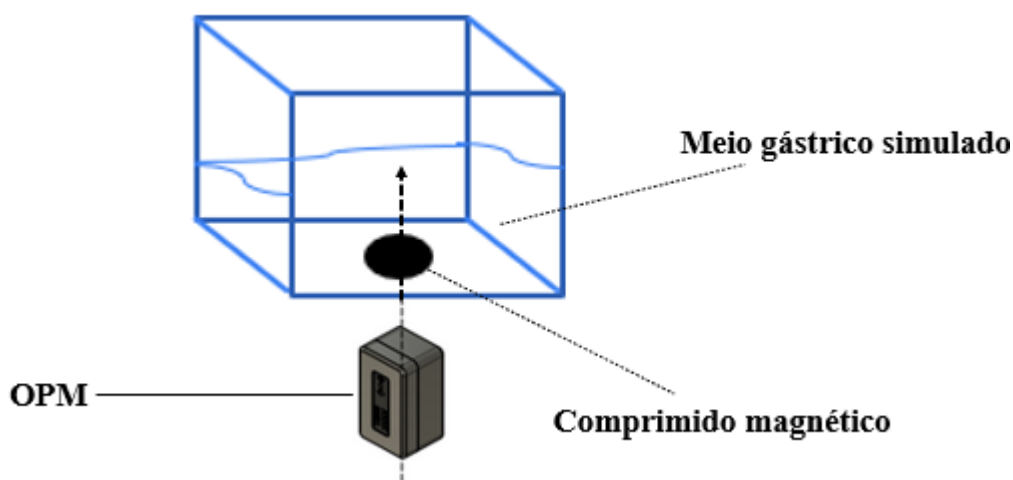


Figura 4: Representação do aparato de vidro contendo solução gástrica simulada e posicionado acima (10 mm) do OPM para aquisição do TDR e TDC *in vitro*.

O TDR foi definido como o período entre o instante que o comprimido magnético atinge o fundo do recipiente e o início de sua desintegração, o TDC foi definido sendo o período entre o instante inicial de decaimento do sinal magnético e a estabilização do mesmo, e por fim, a Magnetização Remanente (ΔB_r) calculada pela diferença entre o sinal basal e o sinal registrado do comprimido após a sua completa desintegração.

Apesar de serem mensurações indiretas, o TDR está relacionado ao tempo necessário para a concentração de fármaco na solução não ser nula, e o TDC está associado ao tempo que sensores ao redor da posição do comprimido adquirem sinais referentes ao processo de desintegração da FFS.

3.8. Magnetização Remanente

Durante o processo de desintegração, os comprimidos perdem grande parte da sua magnetização – seja essa induzida pelo campo magnético da Terra ou através de um ímã – devido a consequente distribuição de material magnético e influência do meio gástrico simulado. Porém ainda existe uma magnetização residual (B_r) no material, chamada de magnetização remanente ou residual. Esse parâmetro é de grande valia quando está se analisando o TDC, pois após o processo de desintegração e a estabilização do sinal é possível quantificá-lo através da diferença apresentada com o sinal basal do ambiente (ΔB_r), portanto, quanto menor a magnetização remanente, mais difícil é diferenciar o sinal do comprimido do sinal ambiente.

Logo, além do TDR e TDC, foi quantificado também o campo magnético remanente

(ΔB_r), que possibilitou determinar o limiar inferior de 50 mg de ferrita de manganês (empregado na formulação 1) em FFS monitoradas pelo sensor OPM, e assim buscar métodos de aperfeiçoamento da detecção obtida pelo sensor.

3.9. Inicialização do protocolo *in vivo*

Participaram do estudo 5 voluntários hígidos com idade entre 19 e 21 anos, do sexo masculino e que não apresentavam qualquer disfunção motora ou uso regular de medicamentos. Os voluntários foram devidamente informados sobre os procedimentos realizados e os objetivos da pesquisa. Além disso, 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: 49323221.3.0000.5411.

Para a obtenção dos TDR e TDC *in vivo*, foi escolhida a Formulação 3, que possui 800 mg de ferrita de manganês em sua formulação, com base nos testes de caracterização do sensor OPM que avaliou a intensidade de sinal em função da distância. Visto que, nas medidas *in vivo* a distância entre o OPM e a FFS é maior, pois devemos considerar a espessura abdominal do voluntário e a posição da FFS dentro do estômago. Primeiramente, de acordo com o protocolo estabelecido, os participantes foram instruídos a comparecer para realização do mapeamento estomacal, onde no início do procedimento foi oferecido um comprimido contendo 800 mg de ferrita de manganês com auxílio de 200 mL de água a cada participante. Com o auxílio do sensor BAC foi determinada a região de intensidade máxima de sinal sobre a projeção gástrica, este ponto foi anotado utilizando o sistema de coordenadas x e y com referência na cicatriz umbilical.

Passado uma semana, os participantes retornaram para realização da aquisição dos parâmetros TDR e TDC com o sensor OPM, de forma que cada um dos participantes foram posicionados na posição decúbito ventral sobre uma superfície contendo uma cavidade em que foi posicionado o OPM, de modo que o sensor ficou posicionado logo abaixo da região de intensidade máxima de sinal da projeção gástrica do voluntário, como ilustrado na Figura 5 a seguir. Após posicionado, adquiriu-se dois minutos de sinal basal, em seguida foi novamente oferecido ao voluntário um comprimido contendo 800 mg de ferrita de manganês com auxílio de 200 mL de água, e então o sinal do experimento foi registrado até que completasse dez minutos de seu início.

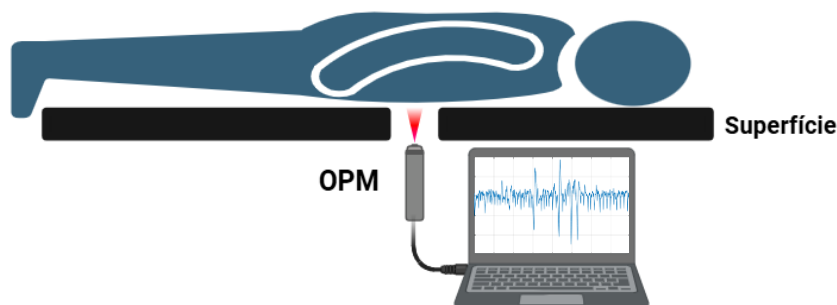


Figura 5: Representação do posicionamento dos voluntários para aquisição do TDR e TDC com o sensor OPM *in vivo*.

3.10. Aprimoramento da instrumentação *in vitro* e do protocolo *in vivo*

3.10.1. Comprimidos magnéticos magnetizados

Para aperfeiçoamento e estudo da capacidade de detecção e sensibilidade dos sensores OPM com relação ao limiar inferior de ferrita de manganês em formas farmacêuticas sólidas (FFS), foram realizadas medidas do TDR e TDC dos comprimidos da Formulação 1 (para as medidas *in vitro*) e Formulação 3 (para as medidas *in vivo*) após os mesmos serem magnetizados utilizando um bloco de imã forte de Neodímio da SuperMagnet® demonstrado na Figura 6, modelo N52, com 5,08cm x 5,08 cm e 2,54 cm de espessura, e gerando um campo de aproximadamente 1,48T.

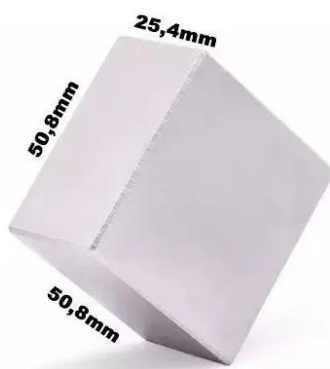


Figura 6: Imã de Neodímio SuperMagnet® N52. Fonte: retirado do site da SuperMagnet®

O processo de magnetização dos comprimidos consistiu em aproximar o comprimido em um dos polos do imã por um período pré-estabelecido de 10 segundos, de forma que o campo alinhasse os dipolos magnéticos presentes no comprimido, para então obter um maior sinal de resposta do sensor OPM. Após aproximado, o comprimido era então posicionado

dentro do aparato de vidro – posicionado em cima do sensor OPM – contendo o meio gástrico simulado (para as medidas *in vitro*), conforme descrito no item 3.7 deste trabalho, ou oferecido para o voluntário com o auxílio de 200 mL de água (para as medidas *in vivo*), conforme descrito no item 3.9.

3.11. Análise dos Dados

Foi utilizado o software OriginPro 2018 para quantificar os sinais magnéticos obtidos nas medidas *in vitro* a partir dos seguintes parâmetros: Tempo de Dissolução de Revestimento (TDR), período entre o momento em que o comprimido atinge o fundo do recipiente e o início de sua desintegração; Tempo de Desintegração de Comprimido (TDC), período entre o instante inicial de decaimento do sinal magnético e a estabilização desse sinal que representa o fim do processo de desintegração. O mesmo software também foi utilizado para a quantificação das medidas *in vivo*, o TDR foi determinado do período em que ocorre o aumento do sinal magnético de forma que ultrapassasse o ruído ambiental, até o início de decaimento do sinal; o TDC foi determinado pelo início de decaimento do sinal até a estabilização do mesmo.

Para as análises estatísticas foi utilizado o software GraphPad Prism 8, considerando-se diferenças significativas quando $p < 0.05$. Nas análises comparativas do TDR, TDC e (ΔB_r) das três formulações, por se tratarem de dados não pareados, foi realizado o teste de Kruskal – Wallis. Já na análise do TDR e TDC da formulação 1, magnetizada apenas com o campo da Terra e com magnetização induzida pelo imã, foi-se aplicado o teste de Wilcoxon.

4. RESULTADOS E DISCUSSÃO

4.1. Caracterização do sensor OPM

A Figura 7 mostra a intensidade de campo magnético calculado teoricamente para cada um dos valores de tensão aplicados no solenoide e o registrado experimentalmente pelo OPM. Como esperado os valores de intensidade de campo magnético aumentaram conforme a tensão aplicada no solenoide também aumenta. É possível observar que os valores teóricos e registrados pelo OPM foram muito próximos, o que nos permite inferir que os sensores OPMs são extremamente confiáveis e calibrados.

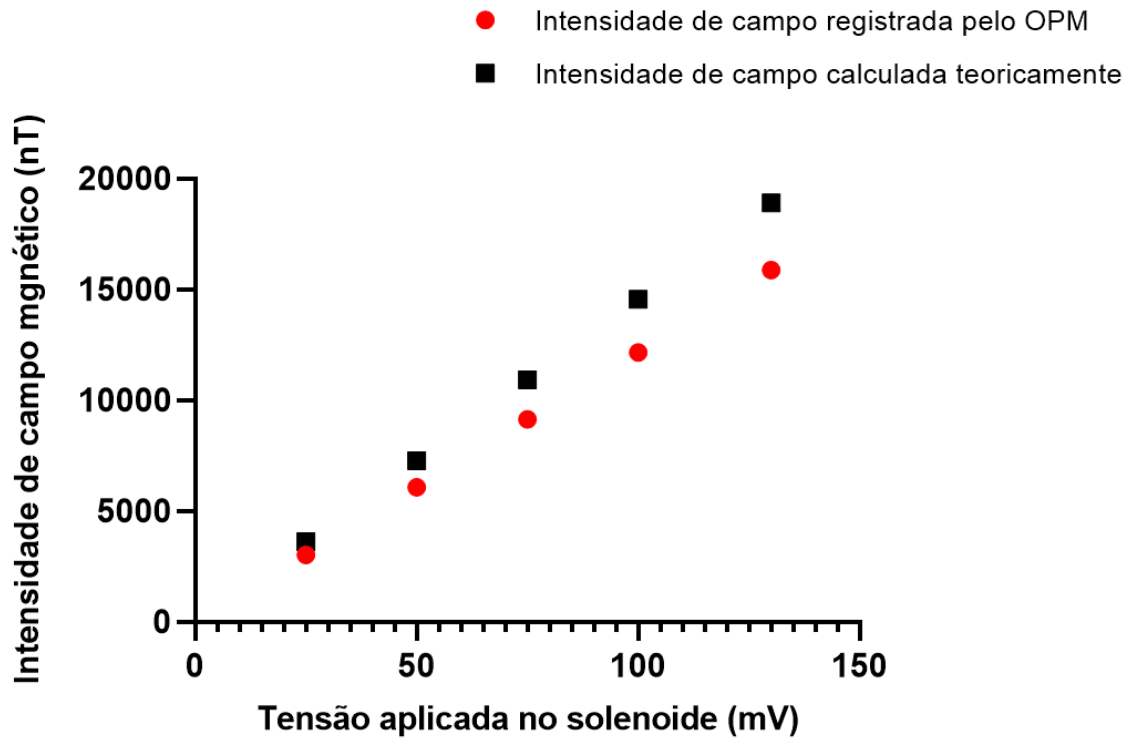


Figura 7: Intensidade de campo magnético (nT) em função da tensão aplicada no solenóide (mV). Intensidade de campo registrada via OPM (em vermelho), e a intensidade de campo teórica (em preto).

4.1.1 Resposta frente à variação da concentração de material magnético

A Figura 8 mostra a resposta referente a intensidade de campo magnético frente à variação das diferentes concentrações de material magnético a uma mesma distância de 10 mm do centro do sensor. É notável que a intensidade de sinal registrada pelo sensor aumenta com o aumento da concentração de material magnético, ou seja, o sensor OPM responde de maneira proporcional ao aumento do material magnético. Para as concentrações de 0,8 e 1,5 g é possível observar a saturação dos sensores OPMs devido à alta concentração de material magnético.

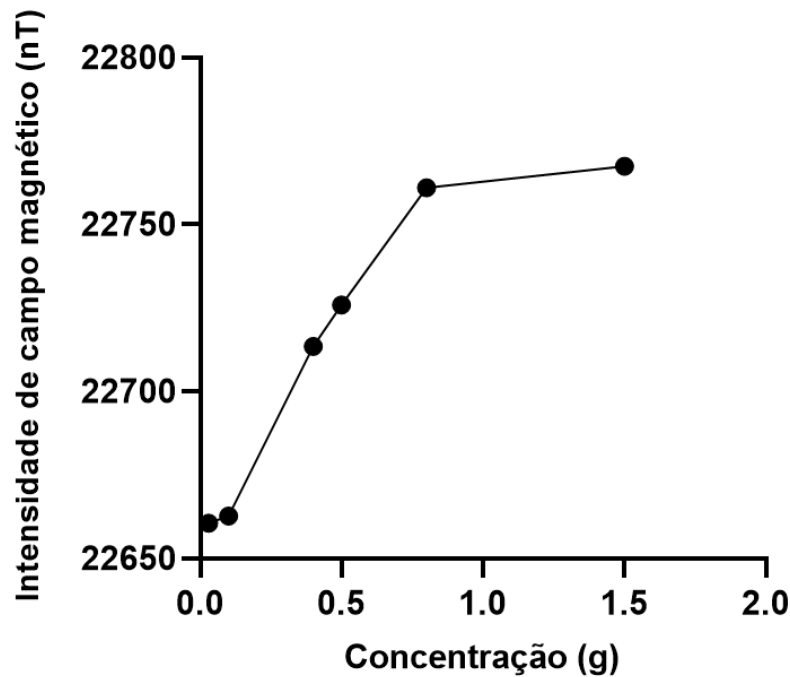


Figura 8: Intensidade de campo magnético adquirido pelo sensor OPM em função da concentração de material magnético em cada fantoma.

4.1.2 Resposta frente a variação da distância entre a fonte magnética e o sensor

A Figura 9 (A) mostra a resposta de campo magnético registrado frente as variações de distância para o mesmo fantoma de micropartículas de ferrita de manganês contendo 0,6 g de material magnético. Fica evidente que a intensidade campo magnético registrada pelo OPM diminui conforme a distância entre o fantoma e o sensor aumentam. Isso nos permite afirmar que a intensidade de sinal registrada é inversamente proporcional à distância.

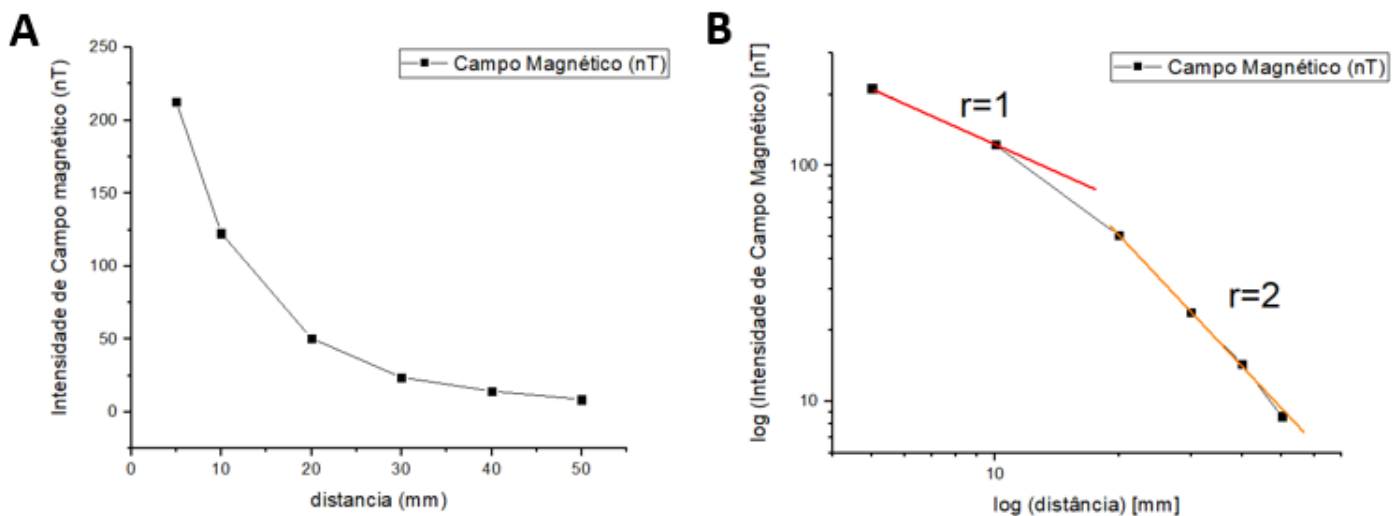


Figura 9: (A): Intensidade de campo magnético adquirida pelo sensor OPM em função da distância entre o fantoma e o sensor. (B): Intensidade de campo magnético em função da distância entre o fantoma e o sensor em escala logarítmica, onde a reta vermelha indica o decaimento $r=1$ e a reta laranja um $r=2$, se aproximando de um

comportamento de dipolo.

A Figura 9 (B) mostra a intensidade do campo magnético em função da distância em escala logarítmica, o que possibilitou obter as razões de decaimento do campo magnético detectado pelo sensor OPM em relação à distância do marcador magnético empregado. De modo que nas proximidades do sensor, o valor de r é 1, porém conforme a distância aumenta o sinal apresenta outra razão de decaimento com $r = 2$ e se aproximando de um comportamento característico de dipolo magnético.

4.2. Controle de Qualidade dos Comprimidos Magnéticos

Em totalidade foram produzidos 120 comprimidos, sendo 40 comprimidos para cada formulação. Primeiramente cada comprimido passou por uma inspeção visual para garantir a inexistência de fissuras, rachaduras ou defeitos que pudessem comprometer o processo de revestimento.

A massa média ($0,276 \text{ g} \pm 0,003 \text{ g}$, $0,893 \text{ g} \pm 0,004 \text{ g}$ e $1,195 \text{ g} \pm 0,003 \text{ g}$) das formulações 1, 2 e 3, respectivamente, mostraram-se dentro do limite de variação de 5% estabelecido pela Farmacopéia Brasileira (2019). Este ensaio é de grande importância, pois assegura que os lotes de comprimidos produzidos estão uniformes em relação à quantidade de excipientes após a pesagem, mistura da formulação e processo de compressão. A Figura 10 mostra um comprimido de cada formulação com diferentes quantidades de marcador magnético empregada no trabalho dispostos lado a lado.



Figura 10: Comprimidos magnéticos da Formulação 1 - 50 mg (1), Formulação 2 - 500 mg (2) e Formulação 3 - 800 mg (3)

O resultado obtido no teste de friabilidade (0,52%, 0,33%, 0,33%) das formulações 1, 2 e 3, respectivamente, se mostraram inferior a 1,5% indicando que os comprimidos estão habilitados para o processo de revestimento. O teste de friabilidade é essencial para assegurar que os comprimidos estão em condições para realização do processo de revestimento, principalmente pelo fato dos comprimidos serem submetidos a uma constante abrasão durante este processo, de forma que uma friabilidade alta poderia comprometer o mesmo, resultando na perda de material por atrito.

4.3. Comprimidos Magnéticos Revestidos

Após passarem pelo teste de friabilidade, todos os comprimidos produzidos foram revestidos por meio da técnica de *spray-drying*, resultando em um ganho de massa de 5,42%, 5,24% e 3,96%, das Formulações 1, 2 e 3 respectivamente.

4.4. Tempo de Dissolução de Revestimento e Tempo de Desintegração de Comprimido (*in vitro*)

A Figura 11 mostra o perfil magnético adquirido das formulações e evidencia, gráficamente, a diminuição de ferrita de manganês em FFS almejado nesse trabalho, onde é demonstrado de (A) até (C) a diminuição desse excipiente em cada formulação, sendo possível observar a queda de intensidade de campo detectado da formulação 3, que possui 800 mg de ferrita até a formulação 1, que possui 50 mg do marcador magnético. A seta 1 indica o momento de inserção do comprimido em meio gástrico simulado, o período entre as setas 1 e 2 indica o Tempo de Dissolução de Revestimento (TDR), é durante esse intervalo de tempo que o revestimento impede que o meio ácido entre em contato com o comprimido, e assim retardando o início do processo de desintegração do comprimido, que é o intervalo entre as setas 3 e 4 contendo o decaimento exponencial.

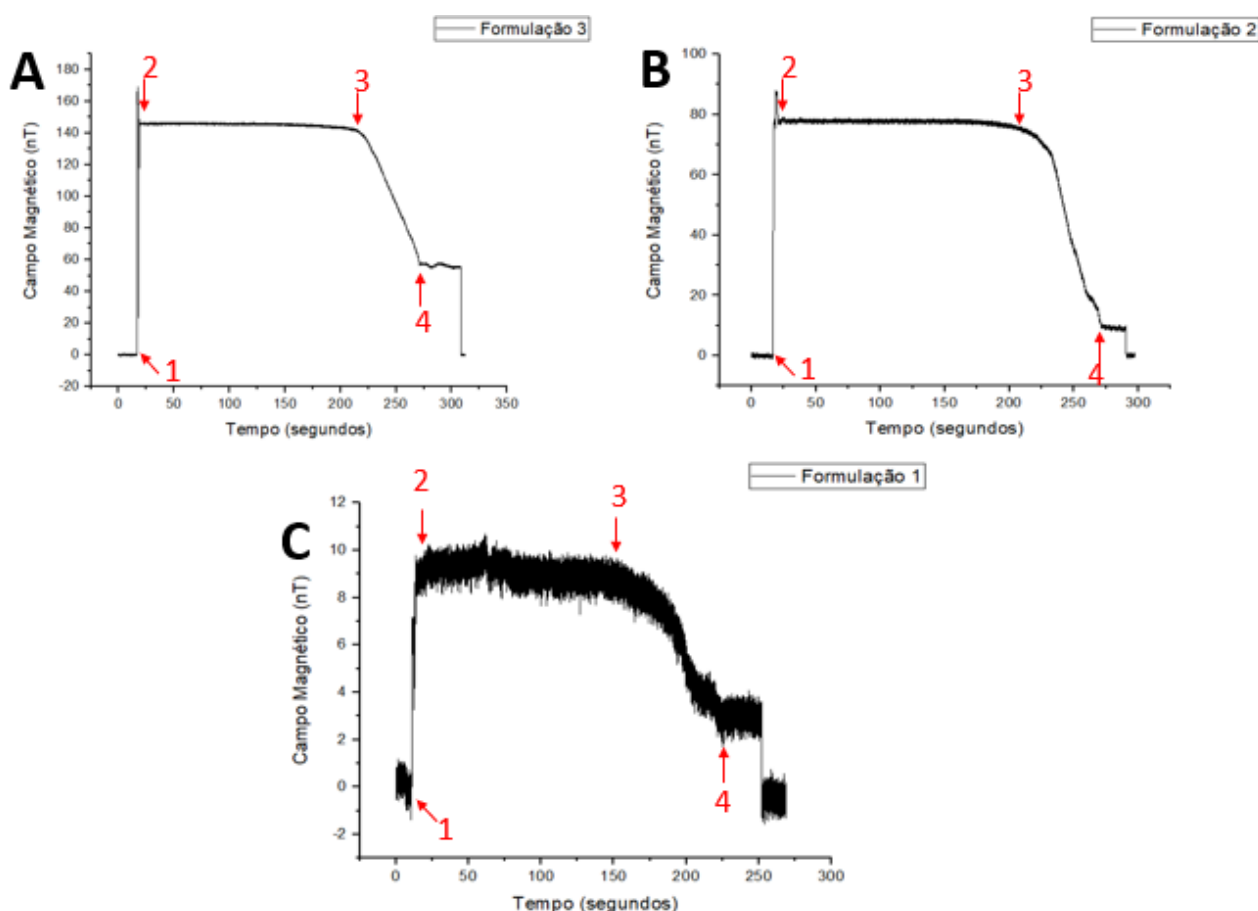


Figura 11: Perfil magnético de um comprimido da Formulação 3 (A), Formulação 2 (B) e Formulação 1 (C), durante todo o período da medida, onde a seta 1 indica o momento de inserção do comprimido, o intervalo entre as setas 2 e 3 indica o TDR e o intervalo entre 3 e 4 indica o TDC.

É possível notar no gráfico da Figura 11 (A) que tanto o TDR como o Tempo de Desintegração de Comprimido (TDC) estão bem estabelecidos, e apresenta uma magnetização remanente – valor de campo ainda presente após a desintegração do comprimido – alto e bem distante do basal (Campo de fundo que foi subtraído da medida).

A Figura 11 (B) mostra graficamente um sinal adquirido da Formulação 2, que é a formulação intermediária, contendo 500mg de marcador magnético entre seus excipientes. Assim como na Figura 11 (A), o momento de inserção do comprimido no recipiente está indicado pela seta 1, o TDR compreendido entre as setas 2 e 3, e o TDC entre as setas 3 e 4. Assim como na Formulação 3, o TDR e o TDC estão bem perceptíveis, porém já é possível notar uma diminuição da magnetização remanente (indicado pela seta 4) que se encontra mais próximo do basal (indicado pela seta 1).

Um sinal adquirido da Formulação 1, que possui 10 vezes menos marcador magnético (apenas 50 mg de Ferrita de Manganês) que a Formulação 2, está apresentado na Figura 11

(C), onde é possível visualizar que o sensor OPM está bem próximo do seu limite de detecção e o sinal já se encontra mais ruidoso do que nas demais formulações. Porém é possível visualizar o momento em que o comprimido é inserido no meio gástrico simulado, indicado pela seta 1, o TDR – período entre as setas 2 e 3 – e o TDC indicado entre as setas 3 e 4. Devido à baixa quantidade de marcador magnético presente na Formulação 1, a magnetização remanente está quase indistinguível do basal, o que é mais um indicativo de que o sensor OPM está operando próximo do seu limite de detecção, de forma que uma subsequente diminuição de concentração da ferrita de manganês em uma nova formulação impossibilitaria a visualização e quantificação dos parâmetros TDR e TDC.

A Figura 12 (A) demonstra a comparação gráfica dos TDR entre as diferentes formulações, e indica que o aumento de marcador magnético interfere prolongando o TDR, ou seja, o comprimido demora mais para iniciar o processo de desintegração, ressaltando que os dados das três formulações apresentaram diferença estatisticamente significativa ($p < 0,01$) pelo teste de Kruskal-Wallis, que foi optado pelo fato dos dados não serem pareados e não apresentarem uma distribuição normal.

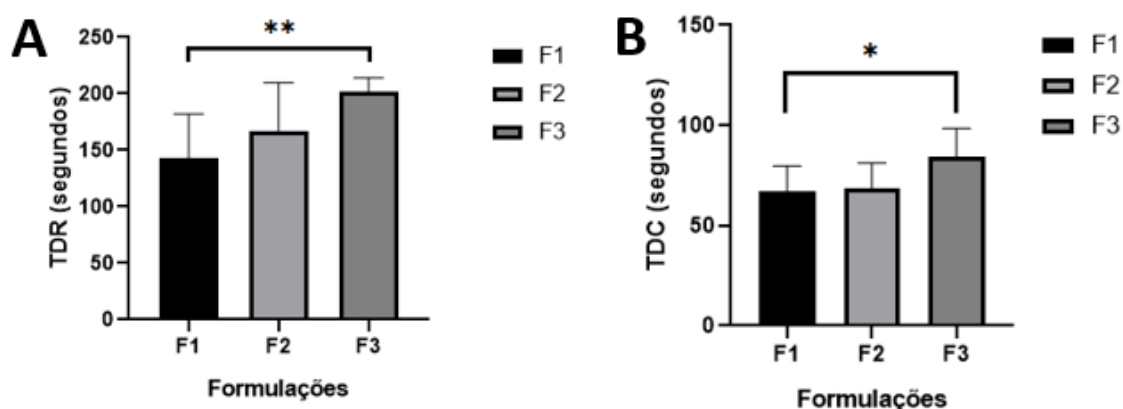


Figura 12: (A): Média e desvio padrão do TDR das Formulações 1 (F1), 2 (F2) e 3 (F3), contendo 50 , 500 e 800 mg de ferrita de manganês, respectivamente. (B) Média e desvio padrão do TDC das Formulações 1 (F1), 2 (F2) e 3 (F3), contendo 50 , 500 e 800 mg de ferrita de manganês, respectivamente. Considerando uma significância de $p < 0,05$ pelo teste de Kruskal-Wallis.

Na Figura 12 (B) compara-se graficamente os TDC das três formulações empregadas e demonstra que, assim como ocorreu com o TDR, o aumento de marcador magnético prolonga o tempo do processo de desintegração do comprimido, de forma mais discreta entre as formulações 1 e 2, porém ainda apresentando diferença estatisticamente significativa entre as três ($p < 0,05$) através do teste de Kruskal-Wallis.

Os dados mostram que, o aumento de ferrita de manganês nas formulações resulta em um aumento no TDR e no TDC. Considerando que todos os comprimidos foram confeccionados

utilizando a mesma punção (12mm) e força de compressão (50kN), um aumento na quantidade de marcador magnético e da massa dos comprimidos, conseqüentemente, resulta em uma maior área de superfície (como mostrado na Figura 10) para o rompimento do revestimento através do meio gástrico simulado, o que prolonga o TDR do comprimido. Após a dissolução do revestimento, ocorre a entrada de água para o interior do comprimido e então, a desintegração do mesmo, também prolongada com o aumento do marcador magnético utilizado, já que uma maior quantidade do material, também implica em uma maior massa magnética para ser distribuída e acomodada até a estabilização do sinal magnético adquirido pelo magnetômetro de bombeamento óptico (OPM). Vale-se ressaltar que até o momento não encontramos trabalhos que avaliam formas farmacêuticas sólidas (FFS) através do sensor OPM.

4.5. Magnetização Remanente

A Figura 13 compara graficamente a magnetização remanente entre as formulações 1 (ΔB_{r1}), 2 (ΔB_{r2}) e 3 (ΔB_{r3}) analisadas estatisticamente através do teste de Kruskal – Wallis e, como esperado, mostra que quanto maior a concentração de marcador magnético presente na FFS, maior será a magnetização remanente, de maneira estatisticamente significativa ($p < 0,001$).

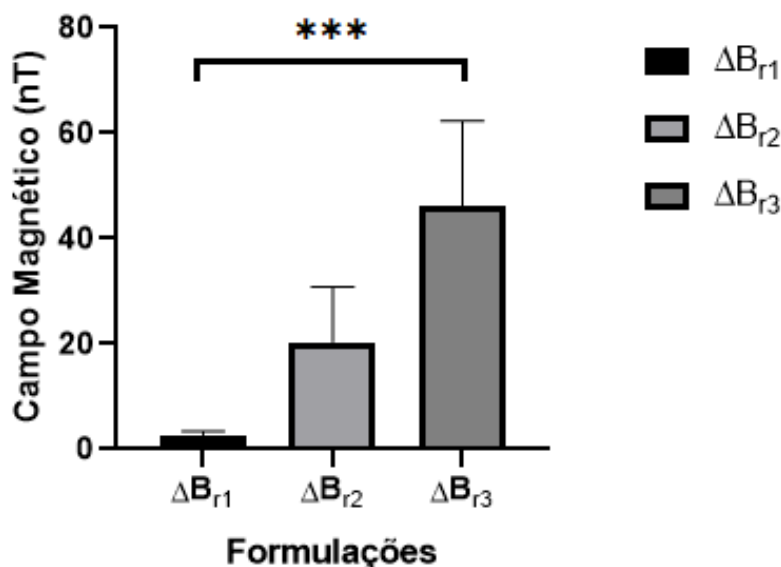


Figura 13: Média e desvio padrão do campo magnético remanente das formulações 1 (ΔB_{r1}), 2 (ΔB_{r2}) e 3 (ΔB_{r3}) representado em gráfico de barras e analisadas pelo teste de Kruskal-Wallis com significância de $p < 0,05$ adotada.

4.6. Comprimidos Magnéticos Magnetizados (*in vitro*)

Com o objetivo de aprimorar a detecção do magnetômetro de bombeamento óptico (OPM) atuando em seu limiar inferior de concentração de ferrita de manganês (50 mg) em formas farmacêuticas sólidas (FFS) *in vitro*, os comprimidos da Formulação 1 foram magnetizados com um ímã de 1,48T. Após a magnetização, foram realizadas novamente as medidas para obtenção do Tempo de Dissolução de Revestimento (TDR) e Tempo de Desintegração de Comprimido (TDC), onde o primeiro está representado graficamente na Figura 14 (A), que apesar de demonstrar um aumento do parâmetro analisado após a magnetização com o ímã, não apresentou diferença estatisticamente significativa pelo teste de Wilcoxon ($p < 0,05$) em relação aos comprimidos da mesma formulação magnetizados apenas com o campo da Terra.

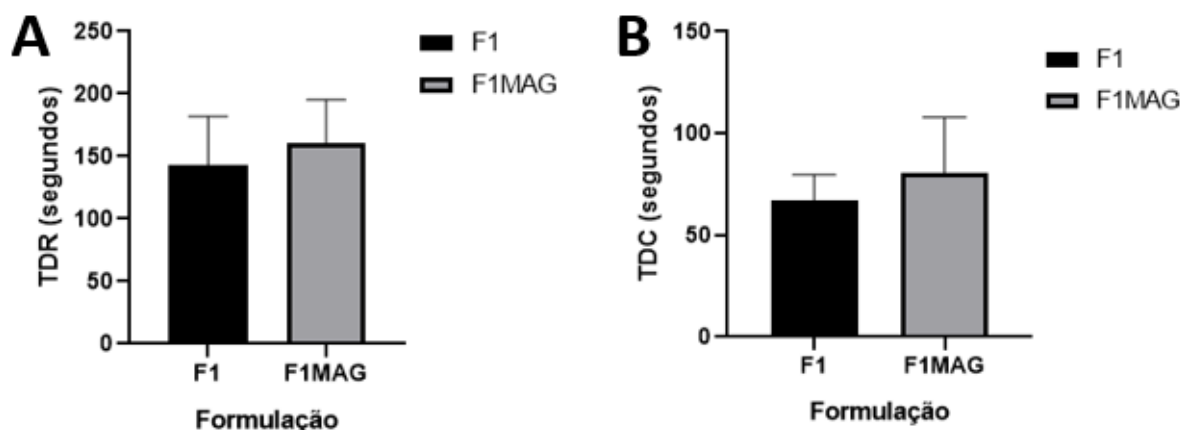


Figura 14: (A): Comparação do TDR da Formulação 1 magnetizado apenas com o campo da Terra (F1) e magnetizados com ímã de 1,48T (F1MAG). (B): Comparação do TDC da Formulação 1 magnetizado apenas com o campo da Terra (F1) e magnetizados com o ímã de 1,48T (F1MAG). Considerando uma significância de $p < 0,05$ pelo teste de Wilcoxon.

A Figura 14 (B) mostra a comparação gráfica do TDC dos comprimidos da Formulação 1 quando magnetizados com o campo da Terra, e com o campo gerado pelo ímã de 1,48T. Assim como no TDR, ocorreu um aumento no parâmetro avaliado, porém não apresentou diferença estatisticamente significativa, esse aumento pode ser explicado devido ao grande aumento da intensidade do campo magnético dos comprimidos quando magnetizados pelo ímã, dado que o tempo para acomodação e estabilização do sinal também aumenta.

A Figura 15 mostra o sinal adquirido de um dos comprimidos da Formulação 1 (contendo apenas 50 mg de marcador magnético) magnetizado com o ímã de Neodímio em perspectiva com um comprimido da mesma formulação magnetizado apenas com o campo da Terra. Fica evidente o ganho de intensidade do sinal, sensibilidade e uma melhora da relação sinal/ruído do sensor OPM com relação aos comprimidos magnetizados com ímã, o que abre

um leque de possibilidades para novas formulações diminuindo ainda mais a concentração de marcador magnético (ferrita de manganês).

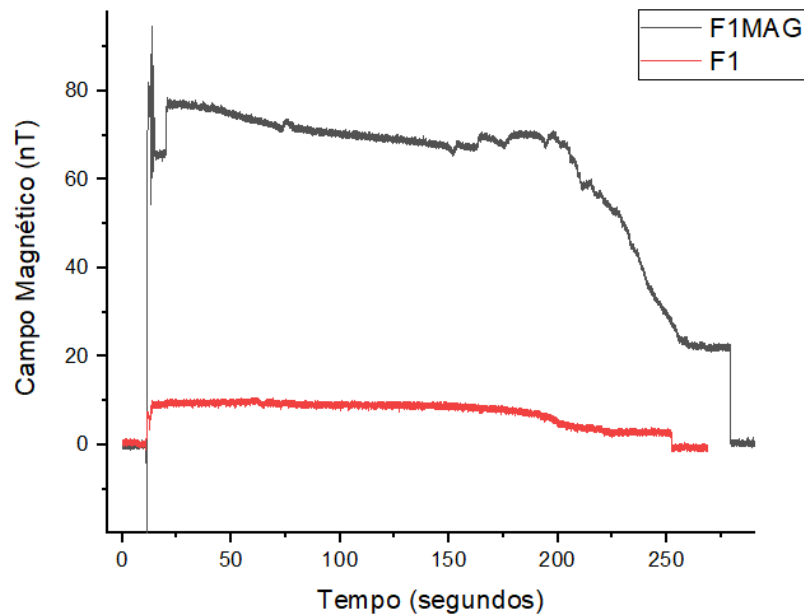


Figura 15: Campo magnético em função do tempo obtido em um comprimido magnetizado com ímã (em preto), e um comprimido magnetizado com o campo da Terra (em vermelho)

4.7. TDR e TDC *in vivo*

A Figura 16 a seguir mostra dois sinais magnéticos *in vivo*, sendo que a Figura 16 (A) representa o sinal magnético obtido *in vivo* de um comprimido da Formulação 3 magnetizada apenas com o campo da Terra, e a Figura 16 (B) o perfil obtido de um comprimido *in vivo* também da Formulação 3, porém após ser magnetizada com o campo da Terra acrescido de um ímã.

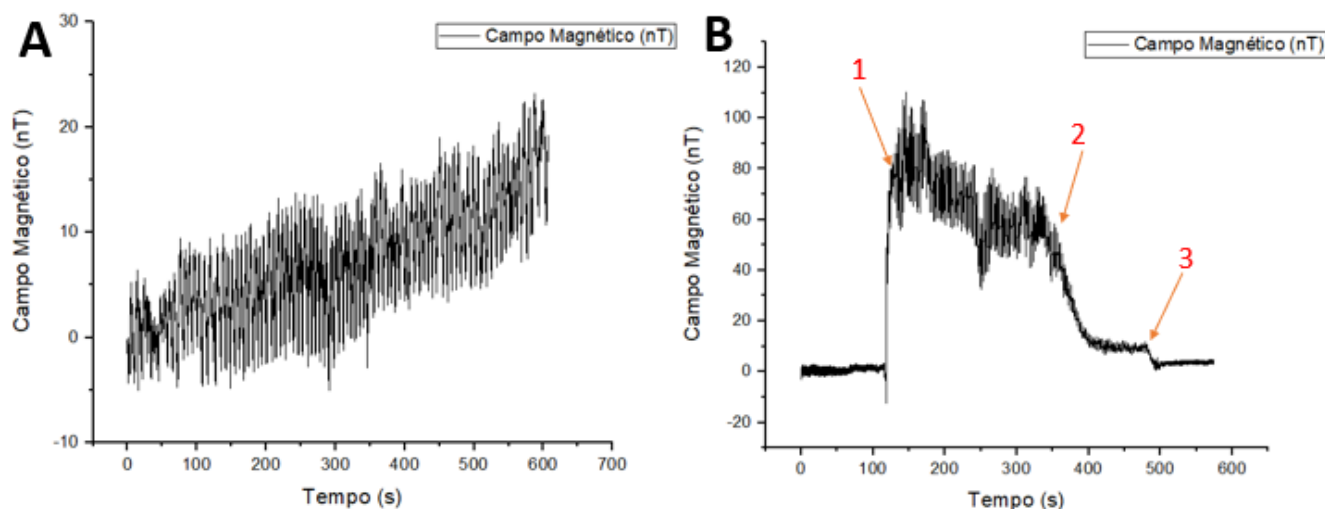


Figura 16: (A)- Sinal magnético obtido de um voluntário sem a magnetização com imã. (B)- perfil magnético do voluntário após a magnetização com imã, onde a seta 1 representa a chegada do comprimido no estômago, o período entre a seta 1 e 2 representa o TDR, e o período entre a seta 2 e 3 o TDC

Fica perceptível que na Figura 16 (A) não é possível reconhecer o perfil característico de dissolução de revestimento e desintegração do comprimido magnético estudado neste trabalho, indicando que o sensor não foi capaz de detectar o comprimido ingerido pelo voluntário, resultando apenas em um sinal basal ao longo do tempo. Porém, após ser magnetizado com o imã - Figura 16 (B) - fica notável o perfil característico, onde é visível o aumento de sinal por volta dos 120 segundos (momento em que foi administrado o comprimido pelo voluntário), seguido pela estabilização do sinal devido a estabilidade do revestimento e consequentemente o decaimento exponencial, indicando que o revestimento foi dissolvido e a desintegração do comprimido foi iniciada, de forma que possibilita a quantificação dos parâmetros TDR e TDC.

Foram realizadas as medidas *in vivo* para obtenção dos parâmetros Tempo de Dissolução de Revestimento (TDR) e Tempo de Desintegração de Comprimido (TDC) dos cinco participantes, porém, devido ao ambiente de realização dos experimentos ser suscetível a uma grande quantidade de ruídos e interferências externas (como a passagem de veículos nas proximidades, principalmente veículos pesados como ônibus e caminhões) foi possível realizar a quantificação dos parâmetros de apenas dois voluntários, impossibilitando uma análise estatística robusta. Essa é uma desvantagem de operar e trabalhar com sensores que possuem alta sensibilidade, e que fica mais evidente em medidas de longa duração, já que o sensor fica um maior período de tempo vulnerável a essas interferências. Porém ela pode ser mitigada ao realizar os experimentos em locais menos movimentados e fora do horário comercial, ou em uma situação ideal, em um ambiente que possua blindagem magnética

Outra possibilidade é usufruir de parcerias já existentes, como a estabelecida com o Prof. Oswaldo Baffa Filho – FFCLRP-USP e que possui um ambiente magneticamente blindado para a realização das medidas *in vivo* com o mínimo de interferência externa.

5. CONCLUSÃO

O magnetômetro de bombeamento óptico (OPM) mostrou-se eficaz para análise e avaliação de formas farmacêuticas sólidas e na quantificação do tempo de dissolução de revestimento (TDR) e tempo de desintegração comprimido (TDC) de comprimidos magnéticos *in vitro*, com as FFS no campo magnético terrestre e, como esperado, com maior resolução de intensidade, com FFS magnetizada.

A partir dos resultados, foi possível obter o limiar inferior de concentração de ferrita de manganês atuando como marcador magnético nessa nova técnica biomagnética na área farmacêutica, que se apresentou, aproximadamente dez vezes menor que a concentração de marcadores magnéticos necessários nos estudos farmacêuticos utilizando a Biosusceptometria de corrente alternada (BAC), o que é de extrema valia, pois aproxima muito esses comprimidos magnéticos e as formulações empregadas comercialmente. Porém, para aplicações *in vivo*, novos sistemas, como os gradiométricos, devem ser avaliados para se obter sinais com relação sinal/ruído razoáveis.

Apesar de preliminares e com um número de voluntários pequenos, foi possível também observar o perfil do TDR e TDC *in vivo* de maneira inédita. O que torna o horizonte dos sensores OPM na área farmacêutica bastante animador, uma vez que realizado investimento em novas configurações e arranjos para que seja empregado FFS com menores quantidade de material magnético nas medidas *in vivo*, e assim possibilitando uma maior consolidação do sensor OPM na área farmacêutica.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. A laser-pumped magnetometer for the mapping of human cardiomagnetic fields. [s.d.].
2. AMÉRICO, M. F. et al. Scintigraphic validation of AC Biosusceptometry to study the gastric motor activity and the intragastric distribution of food in humans. **Neurogastroenterology & Motility**, v. 19, n. 10, p. 804–811, 1 out. 2007.
3. AMÉRICO, M. F. et al. Electrical and mechanical effects of hyoscine butylbromide on the human stomach: a non-invasive approach. **Physiological Measurement**, v. 30, n. 4, p. 363, 12 mar. 2009.
4. AUGUSTIJNS, P. et al. A review of drug solubility in human intestinal fluids: Implications for the prediction of oral absorption. 2013.
5. BAFFA, O. et al. Analysis and development of AC biosusceptometer for oro-caecal transit time measurements. **Medical & Biological Engineering & Computing**, v. 33, n. 3, p. 353–357, maio 1995.
6. BATIE, M. et al. Detection of Fetal Arrhythmia by Using Optically Pumped Magnetometers. **JACC: Clinical Electrophysiology**, v. 4, n. 2, p. 284–287, 1 fev. 2018.
7. CHAWLA, G. et al. A Means to Address Regional Variability in Intestinal Drug Absorption. **Pharmaceutical technology**, 2003.
8. CORÁ, L. A. et al. Magnetic images of the disintegration process of tablets in the human stomach by ac biosusceptometry. **Physics in Medicine & Biology**, v. 50, n. 23, p. 5523, 9 nov. 2005.

9. CORÁ, L. A. et al. Gastrointestinal transit and disintegration of enteric coated magnetic tablets assessed by ac biosusceptometry. **European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences**, v. 27, n. 1, p. 1–8, jan. 2006.
10. CORÁ, L. A. et al. Pharmaceutical applications of AC Biosusceptometry. 2009.
11. CORÁ, L. A. et al. Disintegration of magnetic tablets in human stomach evaluated by alternate current Biosusceptometry. [s.d.].
12. DEBOTTON, N.; DAHAN, A. Applications of Polymers as Pharmaceutical Excipients in Solid Oral Dosage Forms. **Medicinal Research Reviews**, v. 37, n. 1, p. 52–97, 1 jan. 2017.
13. DRESSMAN, J. B. et al. Estimating drug solubility in the gastrointestinal tract ☆. 2007.
14. HÖRTER, D.; DRESSMAN, J. B. Influence of physicochemical properties on dissolution of drugs in the gastrointestinal tract. **Advanced Drug Delivery Reviews**, v. 46, n. 1–3, p. 75–87, 1 mar. 2001.
15. HUANBUTTA, K. et al. Development and in vitro/in vivo evaluation of tamarind seed gum-based oral disintegrating tablets after fabrication by freeze drying. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 54, p. 101298, 1 dez. 2019.
16. JOHNSON, C. et al. Magnetic relaxometry with an atomic magnetometer and SQUID sensors on targeted cancer cells. 2012.
17. KIM, Y. J.; SAVUKOV, I. Ultra-sensitive Magnetic Microscopy with an Optically Pumped Magnetometer OPEN. **Nature Publishing Group**, 2016.
18. LI, C. et al. Recent progress in drug delivery. **Acta Pharmaceutica Sinica. B**, v. 9, n. 6, p. 1145, 1 nov. 2019.
19. MARKL, D. et al. Tablet disintegration performance: Effect of compression pressure and storage conditions on surface liquid absorption and swelling kinetics. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 601, p. 120382, 15 maio 2021.
20. MELIA, C. D.; DAVIS, S. S. Review article: mechanisms of drug release from tablets and capsules. I: Disintegration. **Alimentary Pharmacology & Therapeutics**, v. 3, n. 3, p. 223–232, 1 jun. 1989.

21.MIRANDA, J. R. A. et al. A novel biomagnetic method to study gastric antral contractions.

Physics in medicine and biology, v. 42, n. 9, p. 1791–1799, 1997.

22.NOTT, K. P. Magnetic resonance imaging of tablet dissolution. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 74, n. 1, p. 78–83, 1 jan. 2010.

23.PINTO, L. A. et al. Pharmacomagnetography to evaluate the performance of magnetic enteric-coated tablets in the human gastrointestinal tract. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 161, p. 50–55, 1 abr. 2021.

24.ROMEIRO, F. G. et al. A novel biomagnetic approach to study caecocolonic motility in humans.

Neurogastroenterology & Motility, v. 18, n. 12, p. 1078–1083, 1 dez. 2006.

25.SHAH, V. K.; WAKAI, R. T. A Compact, High Performance Atomic Magnetometer for Biomedical Applications. **Physics in medicine and biology**, v. 58, n. 22, p. 8153, 11 nov. 2013.

26.SOARES, G. A. et al. The Influence of Omeprazole on the Dissolution Processes of pH-Dependent Magnetic Tablets Assessed by Pharmacomagnetography. **Pharmaceutics** **2021**, Vol.13, Page 1274, v. 13, n. 8, p. 1274, 17 ago. 2021.

27.WEITSCHIES, W. et al. Determination of the disintegration behavior of magnetically marked tablets. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 52, n. 2, p. 221–226, 1 set. 2001.

28.WEITSCHIES, W. et al. Impact of the intragastric location of extended release tablets on food interactions. **Journal of Controlled Release**, v. 108, n. 2–3, p. 375–385, 28 nov. 2005.

29.WYLLIE, R. et al. Optical magnetometer array for fetal magnetocardiography. **Optics Letters**, v.37, n. 12, p. 2247, 6 jun. 2012.

30.Farmacopeia Brasileira — Agência Nacional de Vigilância Sanitária - Anvisa. Disponível em: <<https://www.gov.br/anvisa/pt-br/assuntos/farmacopeia/farmacopeia-brasileira>>. Acesso em: 27 mar. 2025.

31. KWIATKOWSKI, W.; TUMANSKI, S. The permalloy magnetoresistive sensors-properties and applications. **Journal of Physics E: Scientific Instruments**, v. 19, n. 7, p. 502, 1 jul. 1986.