



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

Maria Teresa de Oliveira

Avaliação de parâmetros farmacêuticos em
comprimidos matriciais empregando a técnica de
Biosusceptometria AC

Botucatu

2009

Maria Teresa de Oliveira

Avaliação de parâmetros farmacêuticos em comprimidos matriciais empregando a técnica de Biosusceptometria AC

Monografia apresentada ao Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para obtenção do título de Bacharel em Física Médica.

Orientador: Prof. Adj. José Ricardo de Arruda Miranda
Departamento de Física e Biofísica – Instituto de
Biociências de Botucatu, UNESP
jmiranda@ibb.unesp.br

Botucatu

2009

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉCNICA DE AQUISIÇÃO E TRATAMENTO
DA INFORMAÇÃO
DIVISÃO DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CAMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: SELMA MARIA DE JESUS

Oliveira, Maria Teresa de.

Avaliação de parâmetros farmacêuticos em comprimidos matriciais empregando a técnica de Biosusceptometria AC / Maria Teresa de Oliveira. - Botucatu [s.n], 2009.

Trabalho de conclusão (bacharelado – Física médica) – Universidade Estadual Paulista, Instituto de Biociências de Botucatu, 2009

Orientador: José Ricardo de Arruda Miranda

1. Biosusceptometria de corrente alternada 3. Física médica

Palavras-chave: Biosusceptometria de corrente alternada; Imagens magnéticas; Polímero hidrofílico

Agradecimentos

Agradeço às pessoas que acreditam, em primeiro lugar, que eu conseguiria passar no vestibular. À minha mãe, Maria Benedita de Oliveira, essencial nas horas de maiores dúvidas e ansiedades; à minha querida tia Tatiana, de quem sentimos tantas saudades, e a qual meus sonhos se tornaram seus; ao meu pai José Augusto Soares e aos meus irmãos Maria e Pedro pela paciência nos momentos difíceis; à minha querida amiga Pâmela, que dividiu comigo dias difíceis de estudo no curso pré-vestibular; e sobretudo ao meu querido amigo Seme de Neme Jorge, que com suas palavras de sabedoria e sua disposição, me ajudou a ultrapassar todas as barreiras e a continuar de cabeça erguida, embora tantas vezes eu tenha pensado em desistir.

Aos meus amigos de São José do Rio Preto, onde dei início à minha vida universitária, Patrícia Suemy, Marcelo Boareto e Rafael Viegas, que me ensinaram o valor do trabalho em equipe, do estudo duro e em grupo, e dos momentos de descontração merecidos no fim de um dia cansativo.

Ao Prof. Dr. José Ricardo de Arruda Miranda pela oportunidade de aprendizagem, orientação e possibilidade de crescimento acadêmico.

À Luciana Corá, pela oportunidade, paciência, orientação, instrução e muita ajuda na fase final.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo auxílio financeiro.

Resumo

A administração oral de fármacos é uma prática comum na terapia e as formas farmacêuticas sólidas são as mais amplamente utilizadas. A variação no perfil de absorção ao longo do trato gastrointestinal humano e a possibilidade de liberar fármacos em suas diferentes regiões representam grandes desafios para o desenvolvimento de novos produtos. A Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) é uma técnica que merece destaque por suas características, precisão dos resultados obtidos e versatilidade. A proposta deste trabalho foi avaliar, por meio da BAC, a taxa de intumescimento de um sistema matricial constituído por polímero hidrofílico (hidroxipropilmetilcelulose) e material magnético. Os comprimidos matriciais foram avaliados *in vitro* visando uma análise mais detalhada da cinética de intumescimento, além do estudo e aplicação de modelos matemáticos para correlacionar a variação da área magnética e a quantidade de água absorvida. Todos os procedimentos de análise qualitativa e quantitativa dos sinais digitalizados, além do processamento das imagens magnéticas foram realizados em MatLab[®] (Mathworks Inc.).

A técnica BAC se mostrou útil para estimar as propriedades de intumescimento de matrizes hidrofílicas *in vitro*, mostrando uma capacidade promissora para estudos posteriores que envolvam teste de dissolução ou estudos *in vivo*, corroborando seu potencial inovador para aplicações farmacêuticas.

Palavras-chave: Biosusceptometria de Corrente Alternada, imagens magnéticas, polímero hidrofílico.

Abstract

Oral administration is widely accepted route for drug delivery and solid dosage forms are commonly employed. The variation of absorption profiles along the human gastrointestinal tract (GIT) and the ability to target drugs by adequate dosage forms to distinct sites is the challenge in the pharmaceutical development of solid dosage forms. AC Biosusceptometry (ACB) is a technique that deserves consideration due to its features, accuracy of results and versatility. The purpose of this work was to evaluate, by employing the AC Biosusceptometer, the rate of swelling of systems matrices consisting of hydrophilic polymer (hydroxypropyl methyl cellulose) and magnetic material. Matrices tablets were evaluated *in vitro* to a more detailed analysis of kinetics of swelling, in addition to the study and application of mathematical models to correlate the magnetic area variation and the water uptake. All the procedures for qualitative and quantitative analysis of digital signals as well as the magnetic images processing were performed in MatLab® (Mathworks Inc.).

ACB technique proved to be useful towards estimating the swelling properties of hydrophilic matrices *in vitro*, showing a promising capacity for further analyses involving dissolution test and *in vivo* studies, supporting their innovative potential pharmaceutical applications.

Key-words: AC Biosusceptometry, magnetic images, hydrophilic polymer.

Índice de Figuras

Fundamentos da Biosusceptometria AC

- Figura 1** Sensor magnético constituído por dois pares de bobinas de indução. (a) Bobina de excitação externa e (b) bobina de detecção interna 12
- Figura 2** Esquema de funcionamento do sensor magnético. A bobina de excitação induz fluxo magnético na bobina de detecção que ao ser aproximada do material magnético promove um desbalanceamento no fluxo magnético entre as bobinas, permitindo seu monitoramento 13

Metodologia

- Figura 3** Esquema de monitoramento de matriz de pontos na superfície do recipiente contendo o comprimido matricial imerso em água 15

Resultados e Discussão

- Figura 4** Imagens magnéticas das medidas *in vitro* de matrizes contendo (a) 30% e (b) 50% de polímero 19
- Figura 5** Variação da área magnética e da quantidade de água absorvida normalizadas em função do tempo para comprimido matricial contendo 30% de polímero..... 20
- Figura 6** Variação da área magnética e da quantidade de água absorvida normalizadas em função do tempo para comprimido matricial contendo 50% de polímero..... 20
- Figura 7** Porcentagens de intumescimento em função do tempo para comprimidos matriciais contendo 30% e 50% de polímero 21
- Figura 8** Taxas de variação da área magnética e da quantidade de água absorvida em função do tempo para comprimido matricial contendo 30% de polímero 22
- Figura 9** Taxas de variação da área magnética e da quantidade de água absorvida em função do tempo para comprimido matricial contendo 50% de polímero 22

Sumário

Resumo

Abstract

1. Introdução	08
2. Objetivos	11
3. Fundamentos da Biosusceptometria AC	12
4. Metodologia	
4.1 Obtenção dos comprimidos matriciais	14
4.2 Medidas magnéticas e da taxa de intumescimento <i>in vitro</i>	14
5. Análise dos dados	16
6. Resultados e Discussão	18
7. Conclusão	23
8. Referências Bibliográficas	24

1. INTRODUÇÃO

Formas farmacêuticas sólidas são freqüentemente utilizadas na administração de fármacos pela via oral, pois apresentam vantagens como estabilidade, comodidade na administração e auxiliam no estabelecimento de esquemas terapêuticos fáceis de serem cumpridos pelos pacientes (Sastry e Fix, 2000).

A indústria farmacêutica investe continuamente na pesquisa e desenvolvimento de produtos visando não apenas a liberação alvo-específica, como também sua maior eficácia terapêutica (Lipka e Amidon, 1999; Sastry et al., 2000). Dentre os sistemas propostos, os sistemas matriciais tornaram-se uma das estratégias mais utilizadas para a liberação modificada de fármacos devido à versatilidade, eficácia, facilidade e baixo custo de produção (Velasco et al., 1999; Colombo et al., 2000).

Diversos polímeros podem ser utilizados na preparação de sistemas matriciais, porém, os polímeros hidrofílicos derivados da celulose, principalmente a hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), são amplamente empregados. Estes permitem incorporar uma quantidade elevada de substância ativa na formulação e, além disso, possibilitam a preparação de comprimidos matriciais de maneira simplificada e econômica, visto que podem ser obtidos por simples compressão direta (Lopes et al., 2005). A compressão direta é o modo mais simples para a obtenção de comprimidos e consiste na mistura e compactação dos pós que, por sua vez, implica na redução do volume e no aumento da força mecânica, devido às interações entre as partículas (Ansel et al., 2000).

A liberação do fármaco incorporado em comprimidos matriciais desse tipo ocorre após o polímero sofrer transição do estado vítreo para o estado geleificado, sendo resultante da penetração de água na matriz. Então, após a hidratação e intumescimento, há a formação de

uma barreira gelatinosa na superfície do comprimido matricial, que controla a penetração de água e a velocidade de liberação do fármaco (Levina e Rajabi-Siahboomi, 2004; Miranda et al., 2006). A cinética e o mecanismo de liberação são dependentes da solubilidade do fármaco no meio aquoso, da razão polímero/fármaco, do tamanho das partículas e do grau de viscosidade do polímero (Levina e Rajabi-Siahboomi, 2004). Avaliar esta cinética de liberação é de extrema importância para indústria farmacêutica, tanto para o controle de qualidade quanto para auxiliar no desenvolvimento de novas formulações.

As técnicas biomagnéticas vêm sendo introduzidas na pesquisa farmacêutica e despontam como alternativas para avaliar diferentes parâmetros envolvidos na liberação de fármacos (Weitschies et al., 2005; Cora et al., 2008). Dentre os métodos propostos, a Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) merece destaque. Essa técnica utiliza bobinas de indução para registrar a variação de fluxo magnético obtido a partir da resposta do material magnético, incorporado à forma farmacêutica, ao campo magnético aplicado (Miranda et al., 1992; Baffa et al., 1995; Oliveira et al., 1996; Miranda et al., 1997).

A BAC aplicada à pesquisa farmacêutica proporcionou, até esse momento, uma nova perspectiva para avaliar processos farmacêuticos em estudos *in vitro* e *in vivo* empregando diferentes formas farmacêuticas sólidas como: comprimidos, cápsulas, sistemas multiparticulados e matrizes hidrofílicas (Corá et al., 2003; 2005a,b; 2006a,b; 2008b; 2009; Miranda et al., 2009). Além disso, também demonstrou potencial para aquisição de imagens magnéticas destas formas farmacêuticas, introduzindo um novo conceito em imagens médicas (Corá et al, 2005b).

Considerando o desenvolvimento de um novo produto ou o refinamento de uma forma farmacêutica já existente, torna-se imperativo dispor de uma técnica como a BAC com versatilidade para avaliar seu desempenho. Em linhas gerais, esse trabalho propôs a

utilização da BAC para avaliar *in vitro* o processo de hidratação/intumescimento de comprimidos matriciais por meio de imagens magnéticas e obter a correlação entre a taxa de variação da área das imagens com o ganho de peso dos sistemas matriciais.

2. OBJETIVOS

- Obter comprimidos matriciais constituídos por polímero hidrofílico e material magnético por compressão direta;
- Utilizar o polímero em duas diferentes proporções: 30 e 50%;
- Efetuar as análises físicas dos comprimidos matriciais (altura, largura e peso médio);
- Empregar o sistema de BAC com único sensor para obter *in vitro* as imagens do processo de intumescimento dos comprimidos matriciais;
- Avaliar o ganho de peso durante o processo de hidratação/intumescimento das matrizes;
- Aplicar modelos matemáticos para correlacionar esses parâmetros.

3. FUNDAMENTOS DA BIOSUSCEPTOMETRIA AC (BAC)

A BAC é constituída por um sensor que apresenta dois pares de bobinas de indução separadas por uma linha de base fixa, sendo cada par de bobinas composto por uma bobina de excitação e uma bobina de detecção (Miranda et al., 1992; Corá et al., 2005a) (Figura 1).

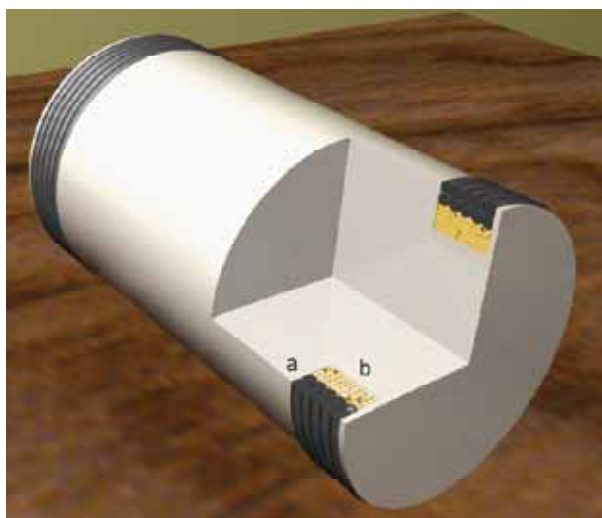


Figura 1 - Sensor magnético constituído por dois pares de bobinas de indução. (a) Bobina de excitação externa e (b) bobina de detecção interna.

Essas bobinas estão arranjadas em uma configuração gradiométrica de primeira-ordem e dispostas em um arranjo coaxial, ou seja, a bobina de excitação é externa enquanto que a bobina de detecção é interna. O par de bobinas (excitação/ detecção) localizado mais distante do material magnético atua como referência enquanto o par mais próximo do material atua como medida. Como a bobina de excitação induz fluxo magnético na bobina de detecção, ao aproximar esse par da forma farmacêutica que contém o material magnético, ocorre um desbalanceamento no fluxo entre as bobinas de detecção (Figura 2). Essa diferença de fluxo magnético é o sinal magnético monitorado em tempo real por meio

de amplificadores *lock-in* (Stanford Research Systems, Inc., USA) e uma placa A/D (PCIMIO16XE-10, National Instruments Inc., Austin, TX, USA).

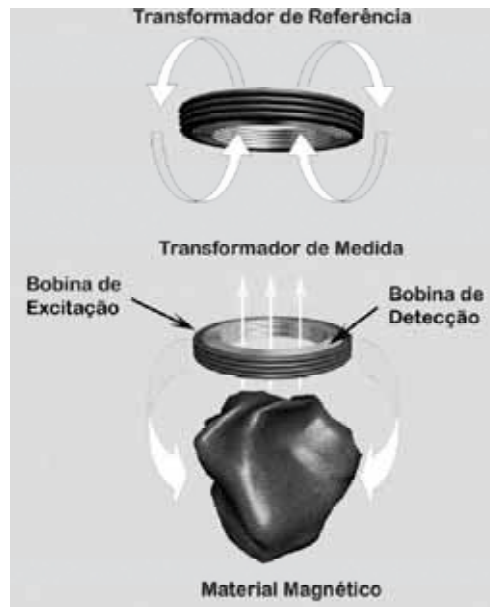


Figura 2 - Esquema de funcionamento do sensor magnético. A bobina de excitação induz fluxo magnético na bobina de detecção que ao ser aproximada do material magnético promove um desbalanceamento no fluxo magnético entre as bobinas, permitindo seu monitoramento.

4. METODOLOGIA

4.1 OBTENÇÃO DOS COMPRIMIDOS MATRICIAIS

Os comprimidos matriciais foram obtidos por compressão direta do material magnético, polímero e excipientes em uma prensa manual mono-punção (Marconi, MA-098/1CPE, Brasil) com força de compressão de 30 kN. Foram obtidos comprimidos com duas proporções diferentes de polímero e material magnético: a formulação que continha 30% de polímero (Methocel® K100 M, Dow Chemical, USA) era constituída por 500 mg de material magnético (ferrita – MnFe_2O_4 ; $\phi = 53 \mu\text{m}$), 300 mg de polímero e 200 mg de excipientes (dióxido de silício coloidal, e estearato de magnésio); já a formulação que continha 50% do polímero, era constituída por 300 mg de material magnético, 500 mg de polímero e 200 mg de excipientes.

Os comprimidos matriciais possuíam as seguintes dimensões: altura média de 6,02 mm, diâmetro médio de 12,1 mm e peso médio de 1,018 gramas, e eram devidamente acondicionados em blísteres.

4.2 MEDIDAS MAGNÉTICAS E DA TAXA DE INTUMESCIMENTO *IN VITRO*

A determinação experimental do processo de intumescimento foi realizada para cada lote de comprimido matricial ($n = 6$), diferenciados pela proporção de polímero em sua constituição. Os comprimidos eram previamente pesados, colocados em recipiente contendo água e mantidos a temperatura de $36,5^\circ\text{C} (\pm 0,5)$, segundo protocolo descrito por Roy e Rohera (2002). Seguindo o protocolo, os comprimidos eram cuidadosamente removidos do recipiente e pesados utilizando-se uma balança eletrônica de precisão (Bel Engineering). Os comprimidos foram pesados em intervalos de 30 minutos durante o período de 8 horas. Com esse procedimento, foi possível calcular o ganho de peso e a porcentagem de intumescimento dos comprimidos.

O sensor magnético foi utilizado para monitorar, nos mesmos intervalos que foram realizadas as pesagens, uma matriz de pontos (5x5) desenhada na superfície do recipiente no qual foi inserido o comprimido (Figura 3). Esse monitoramento foi necessário para obter as imagens magnéticas do processo de intumescimento.

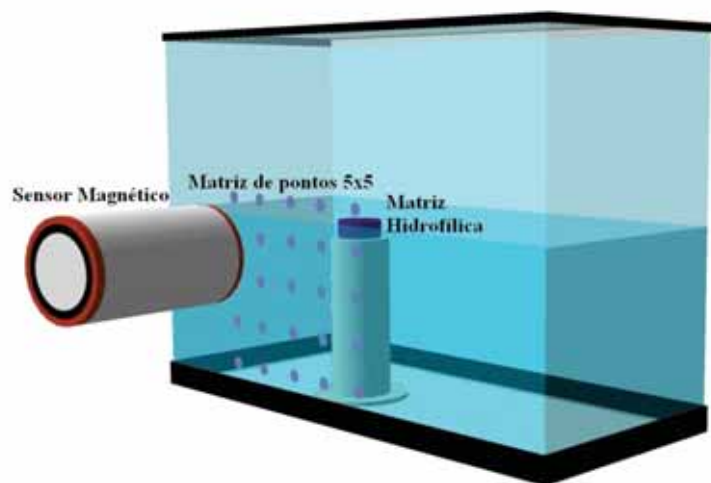


Figura 3 - Esquema de monitoramento de matriz de pontos na superfície do recipiente contendo o comprimido matricial imerso em água.

5. ANÁLISE DOS DADOS

A porcentagem de intumescimento foi calculada usando a Eq. (1):

$$I(\%) = \frac{(W_s - W_i)}{W_i} \times 100 \quad \text{Eq. (1)}$$

Em que,

$I(\%)$ é a porcentagem de intumescimento;

W_s é o peso do comprimido matricial em gramas, após determinado tempo t no meio de intumescimento;

W_i é o peso inicial do comprimido antes do contato com o meio de intumescimento.

As imagens magnéticas foram obtidas e processadas utilizando-se as rotinas empregadas em trabalhos anteriores (Cora 2005, 2008). Os sinais registrados pela BAC são representados por matrizes temporais e por meio de ferramentas matemáticas, é possível obter imagens seqüenciais provenientes de intervalos de tempo pré-definidos.

A matriz quadrada inicial (25 pontos), que é derivada dos mapas de distribuição de intensidade do campo magnético, foram interpoladas e processadas para obter as imagens degradadas (256x256). Após esse procedimento, essas imagens foram submetidas ao processamento digital, que consistiu na subtração de *background*, ajustes de brilho e contraste e segmentação. A segmentação utilizou o operador *Canny* com a finalidade de detectar e delimitar as bordas nas imagens, com o objetivo de calcular o valor do número de pixels contido na área delimitada. A soma dos *pixels* correspondia ao valor das áreas das imagens magnéticas e foi utilizado em todas as quantificações. O processamento das imagens foi realizado em ambiente MatLab® (Mathworks, Inc, Natick, MA, USA).

As quantificações foram realizadas utilizando o software Origin® (OriginLab Corporation, Northampton, MA, USA). Para cada intervalo de tempo (min) foram calculados

os valores de área das imagens correspondentes e plotados em função do tempo. A relação entre variação da área nas imagens magnéticas no tempo e a taxa de intumescimento durante esse processo foi avaliada aplicando-se a distribuição de Weibull, de acordo com o modelo proposto por Pena Romero et al. (1991), conforme mostrado na Eq. (2):

$$A = A_{m\acute{a}x} \left(1 - e^{-\left(\frac{t-t_0}{t_{63,2}}\right)^\beta} \right) \quad \text{Eq. (2)}$$

Em que,

A é o valor da área magnética no tempo t (min);

$A_{m\acute{a}x}$ é a máxima variação da área magnética;

$t_{63,2}$ é o tempo necessário para alcançar 63,2% da máxima variação da área magnética.

Por analogia, Q representa a quantidade de água absorvida (g) no tempo t (min) e $Q_{m\acute{a}x}$ é a máxima quantidade de água absorvida no fim do experimento. β é o parâmetro que define a forma da curva.

A primeira derivada das curvas foi calculada e utilizada para descrever a cinética de intumescimento dos comprimidos matriciais.

6. RESULTADOS E DISCUSSÃO

Este estudo permitiu utilizar a BAC e generalizar sua aplicação no estudo do comportamento temporal de comprimidos matriciais durante seu processo de hidratação/intumescimento. A correlação entre técnicas e a avaliação de comprimidos com diferentes constituições, proporcionou também agregar um conjunto de informações de grande importância para o entendimento e caracterização deste processo.

A Figura 4 mostra as imagens magnéticas obtidas em diferentes intervalos de tempo para sistemas matriciais contendo (a) 30% e (b) 50% de polímero. Observou-se que o comprimido matricial intumesciu/hidratou rapidamente nos primeiros minutos e depois teve seu volume estabilizado. Este comportamento está de acordo com aquele observado em outros estudos (Lopes et al., 2005), visto que, ao entrar em contato com o meio de dissolução, há formação de uma camada geleificada ao redor do núcleo seco, com liberação imediata do fármaco. A água continua a penetrar na matriz, e à medida que o núcleo torna-se hidratado, a camada exterior geleificada sofre erosão. Geralmente, estes dois fenômenos (hidratação/erosão) ocorrem simultaneamente e, assim, o sistema matricial mantém um volume mais ou menos constante. Com o tempo, a taxa de erosão torna-se maior que a de intumescimento/hidratação, o que no caso dos comprimidos magnéticos não foi demonstrado, pois ocorreu após 24 horas de contato com o meio dissolutor *in vitro*.

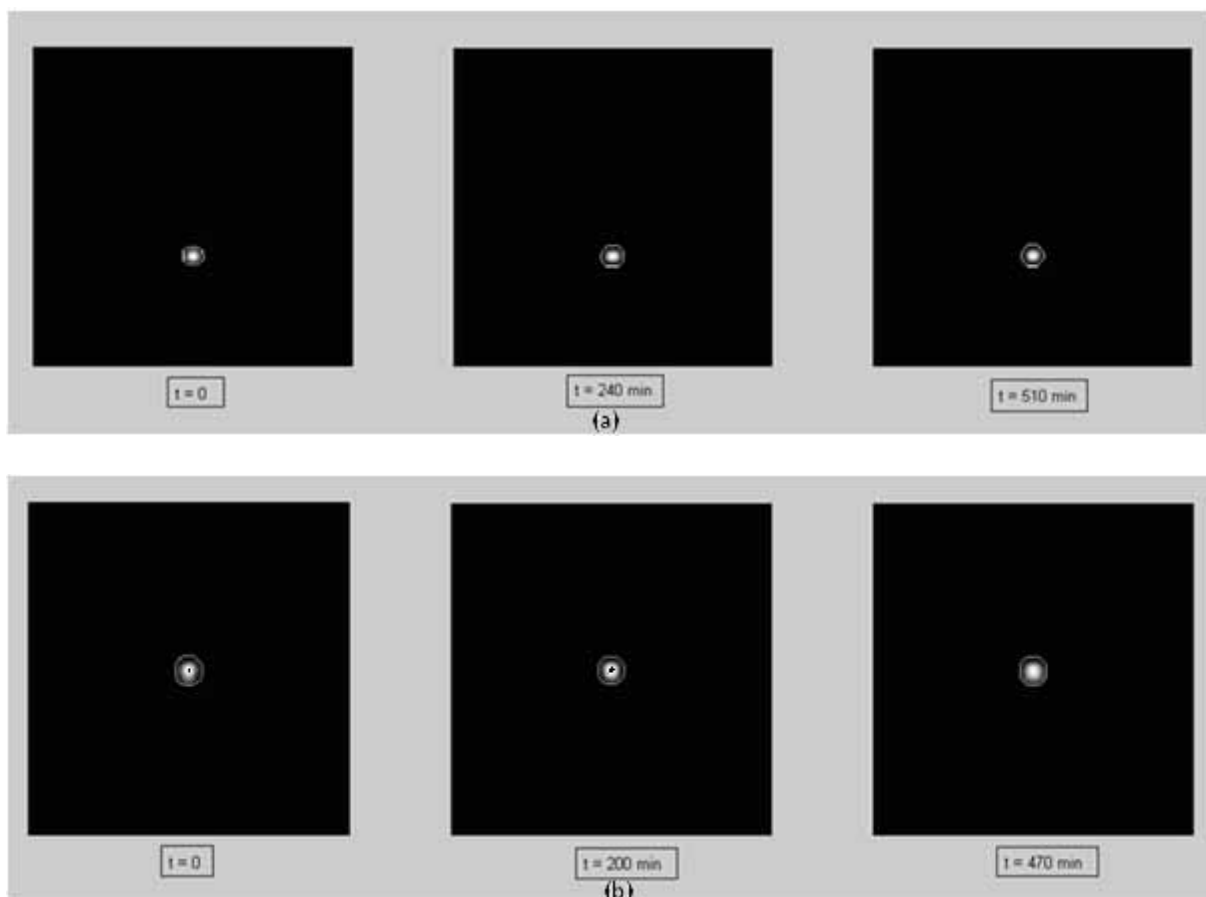


Figura 4 - Imagens magnéticas das medidas *in vitro* de matrizes contendo (a) 30% e (b) 50% de polímero.

A estabilização do volume matricial é evidenciada nas Figuras 5 e 6, ao analisar a variação da área magnética com o tempo, e ainda reforçada pelo fato de a matriz com maior quantidade de polímero (50%) alcançar esta estabilidade mais rapidamente que a de menor quantidade (30%). Nesse caso, observou-se que o tempo necessário para atingir a máxima variação ($t_{63,2}$) foi menor para o sistema composto por 50% de polímero. O parâmetro $t_{63,2}$ foi obtido após aplicação da distribuição de Weibull na fase de quantificação. Observou-se, também, que o comprimido continuava absorver água durante todo o experimento (Figura 7). Nesse caso, quanto maior a concentração de polímero na matriz, maior foi a capacidade de absorver água e hidratar/intumescer, por conseguinte, mais consistente é a camada geleificada e mais lenta será a taxa de liberação do fármaco.

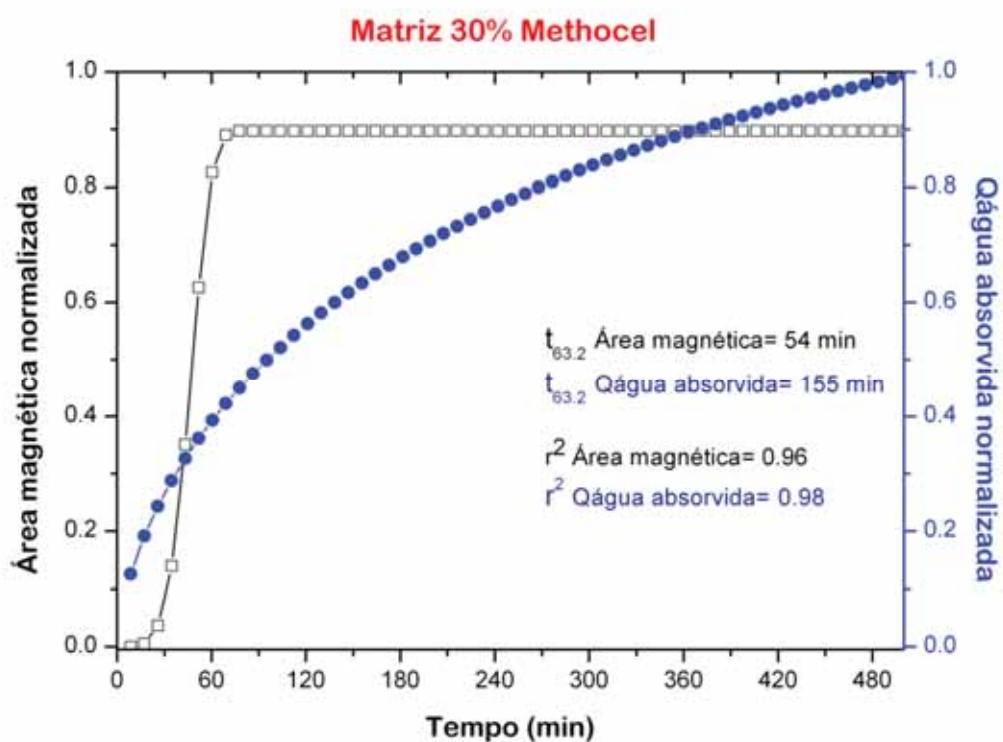


Figura 5 - Variação da área magnética e da quantidade de água absorvida normalizadas em função do tempo para comprimido matricial contendo 30% de polímero.

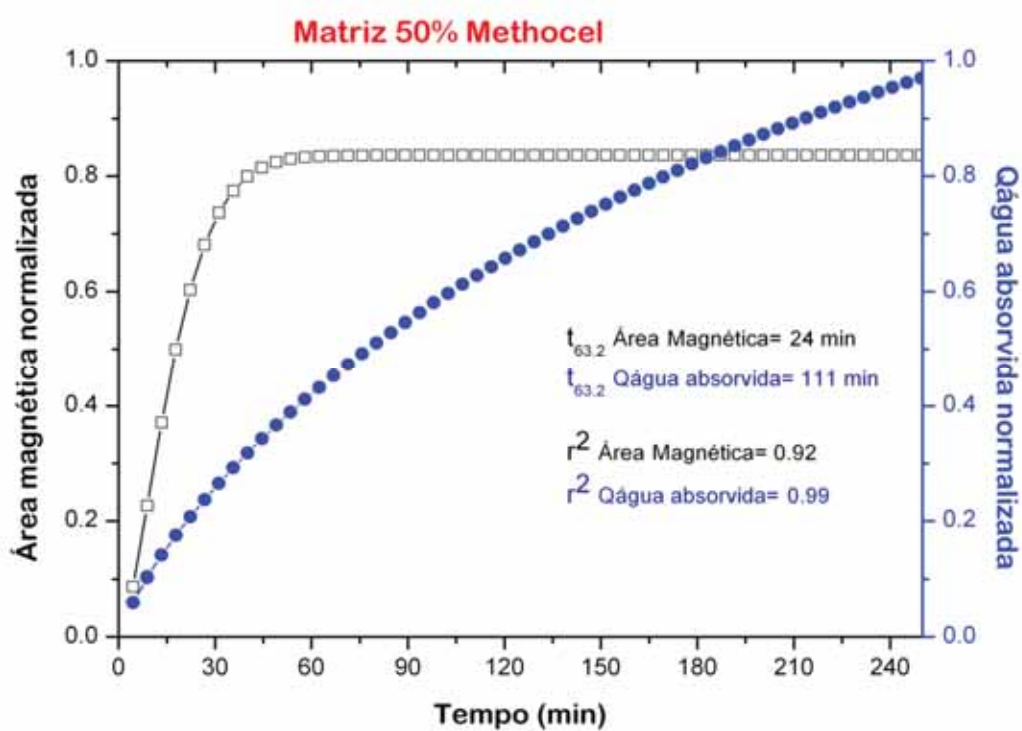


Figura 6 - Variação da área magnética e da quantidade de água absorvida normalizadas em função do tempo para comprimido matricial contendo 50% de polímero.

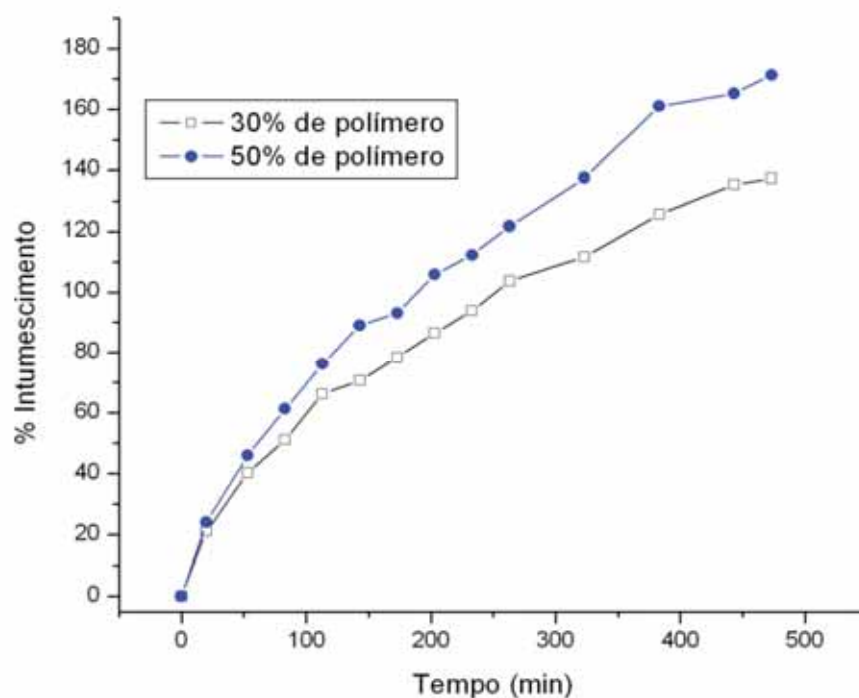


Figura 7 – Porcentagens de intumescimento em função do tempo para comprimidos matriciais contendo 30% e 50% de polímero.

As Figuras 8 e 9 mostram que a maior variação da área (tamanho da matriz) ocorre nos primeiros minutos quando observa-se a maior taxa de absorção de água. Após esta súbita hidratação/intumescimento inicial, a taxa diminui e se estabiliza, fator já pronunciado pela sincronização entre fenômenos de erosão e hidratação, a fim de manter constante o comprimento das redes na estrutura polimérica.

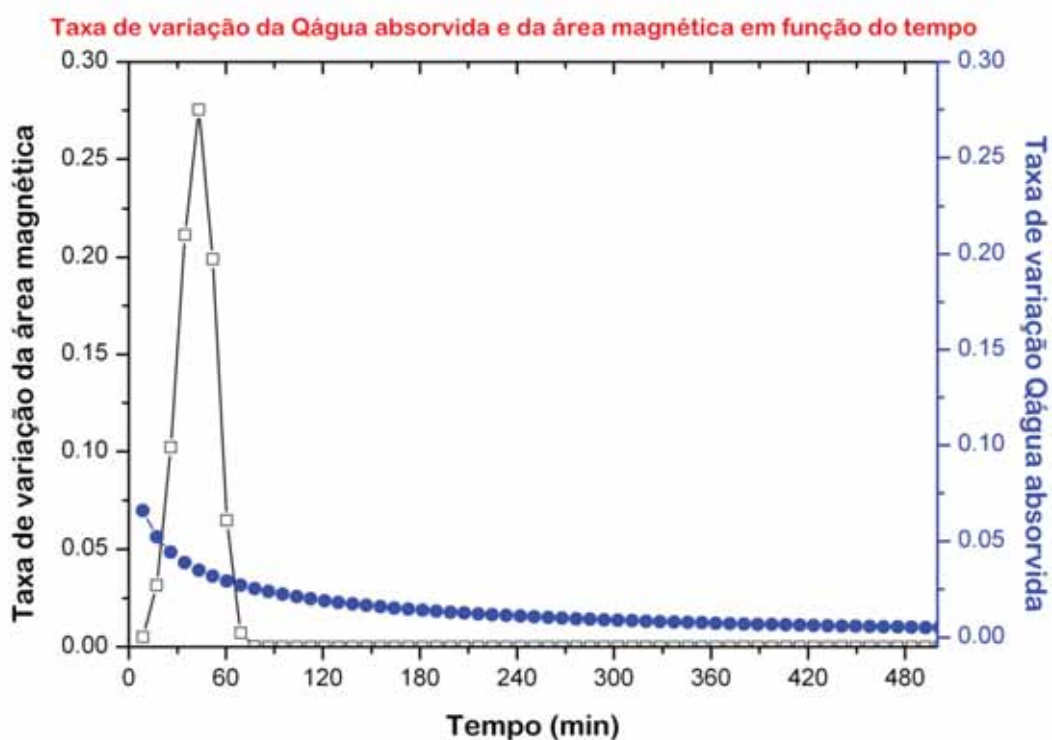


Figura 8 - Taxas de variação da área magnética e da quantidade de água absorvida em função do tempo para comprimido matricial contendo 30% de polímero.

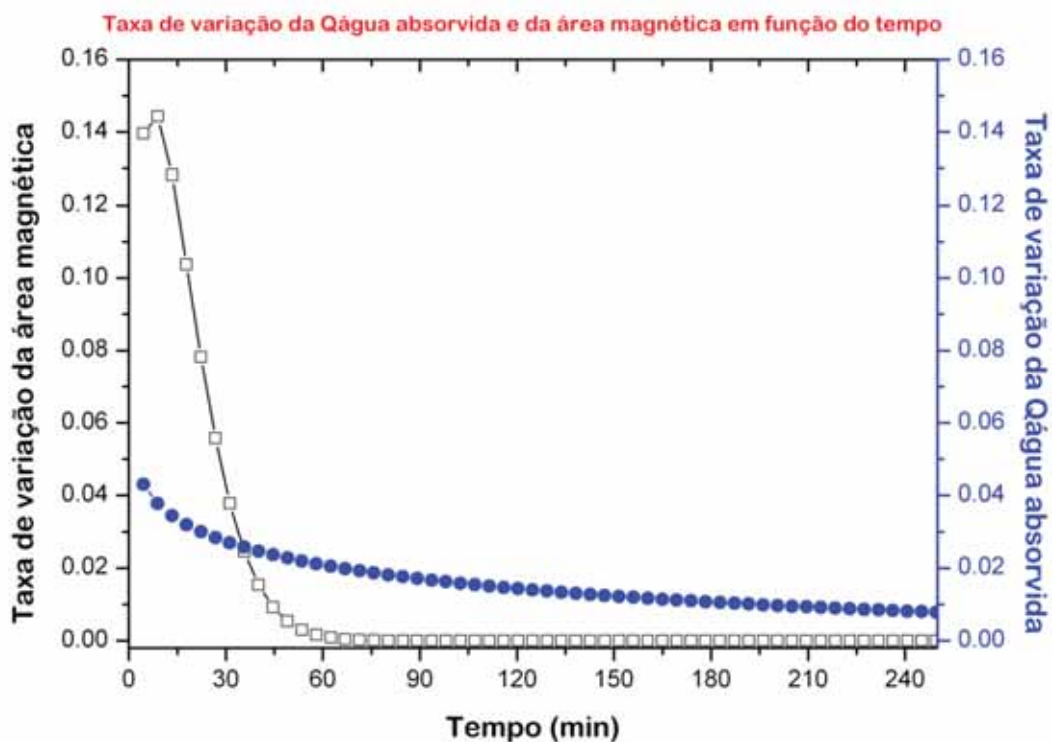


Figura 9 - Taxas de variação da área magnética e da quantidade de água absorvida em função do tempo para comprimido matricial contendo 50% de polímero.

7. CONCLUSÃO

Neste estudo, a técnica BAC se mostrou eficiente para estimar as propriedades de intumescimento de matrizes hidrofílicas *in vitro*, mostrando um grande potencial para estudos posteriores que envolvam teste de dissolução ou estudos *in vivo*, corroborando seu potencial inovador para aplicações farmacêuticas. Foi possível avaliar o tamanho da matriz e diferenciar variações provocadas pela quantidade de polímeros em cada matriz, demonstrando ser a BAC uma técnica promissora para analisar características físicas do processo de intumescimento.

Considerando o desenvolvimento de um novo produto ou o refinamento de uma forma farmacêutica já existente, torna-se imperativo dispor de uma técnica como a BAC com versatilidade para avaliar seu desempenho. Desse modo, estudos paralelos estão sendo realizados, visando correlacionar os resultados deste trabalho com a taxa de dissolução do fármaco, a fim de obter uma melhor quantificação da cinética e do mecanismo de liberação do fármaco *in vitro*. Além disso, a BAC está sendo empregada para avaliar a influência dos parâmetros motores do trato gastrointestinal no processo de liberação do fármaco contido nos sistemas matriciais *in vivo*, visando estabelecer uma posterior correlação *in vitro/in vivo* (IVIVC) por meio da associação da BAC com análises farmacocinéticas (“magnetofarmacocinética”).

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ANSEL, H.C., POPOVICH, N.G., ALLEN, L.V. Formas farmacêuticas: considerações biofarmacêuticas. *Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos*. São Paulo: Editorial Premier, 2000. 568 p.

BAFFA, O.; OLIVEIRA, R. B.; MIRANDA, J. R. A.; TRONCON, L. E. A. Analysis and development of AC biosusceptometer for oro-caecal transit time measurements. *Med. Biol. Eng. Comput.*, v. 33, p. 353-357, 1995.

COLOMBO, P.; BETTINI, R.; SANTI, P.; PEPPAS, N. A. Swellable matrices for controlled drug delivery: gel-layer behavior, mechanisms and optimal performance. *Pharm. Sci. Tech. Today*, v. 3, p. 198-204, 2000.

CORÁ, L. A.; AMÉRICO, M. F.; OLIVEIRA, R. B.; BAFFA, O.; MORAES, R.; ROMEIRO, F. G.; MIRANDA, J. R. A. Disintegration of magnetic tablets in human stomach evaluated by alternate current Biosusceptometry. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, v. 56, p. 413-420, 2003.

CORÁ, L. A.; ROMEIRO, F. G.; STELZER, M.; AMÉRICO, M. F.; OLIVEIRA, R. B.; BAFFA, O.; MIRANDA, J. R. A. AC Biosusceptometry in the study of drug delivery. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, v. 57, p. 1223-1241, 2005a.

CORÁ, L. A.; ANDREIS, U.; ROMEIRO, F. G.; AMÉRICO, M. F.; OLIVEIRA, R. B.; BAFFA, O.; MIRANDA, J. R. A. Magnetic images of the disintegration process of tablets in the human stomach by AC Biosusceptometry. *Phys. Med. Biol.*, v. 50, p. 5523-5534, 2005b.

CORÁ, L. A., et al. Gastrointestinal transit and disintegration of enteric coated magnetic tablets assessed by AC biosusceptometry. *Eur. J. Pharm. Sci.*, v. 27, p. 1-8, 2006a.

CORÁ, L. A., et al. Enteric Coated magnetic HPMC capsules evaluated in the human gastrointestinal tract by AC Biosusceptometry. *Pharm. Res.*, v. 23, p. 1809-1816, 2006b.

CORÁ, L. A.; MIRANDA, J. R. A.; AMÉRICO, M. F.; OLIVEIRA, R. B.; BAFFA, O. Biomagnetic approaches applied to drug delivery studies. In: Hartmann, AO, Neumann, LK. *Drugs: approval and evaluation, delivery and control*. New York: *Nova Science Publishers, Inc.*, p. 1-33, 2008.

LEVINA, M.; RAJABI-SIAHBOOMI, A. R. The influence of excipients on drug release from hydroxypropyl methylcellulose matrices. *J. Pharm. Sci.*, v. 93, p. 2746-2754, 2004.

LIPKA, E.; AMIDON, G. L. Setting bioequivalence requirements for drug development based on preclinical data: optimizing oral drug delivery systems. *J. Control. Release*, v. 62, p. 41-49, 1999.

LOPES, C. M.; LOBO, J. M. S.; COSTA, P. Formas farmacêuticas de liberação modificada: polímeros hidrofílicos. *Rev. Bras. Cienc. Farm.*, v. 41, p. 143-154, 2005.

MIRANDA, J. R. A.; et al. An AC biosusceptometer to study gastric emptying. *Med. Phys.*, v. 19, p. 445-448, 1992.

MIRANDA, J. R. A.; et al. A novel biomagnetic method to study gastric antral contractions. *Phys. Med. Biol.*, v. 42, p. 1791-1799, 1997.

MIRANDA, A.; MILLÁN, M.; CARABALLO, I. Study of the critical points of HPMC hydrophilic matrices for controlled drug delivery. *Int. J. Pharm.*, v. 311, p. 75-81, 2006.

OLIVEIRA, R. B.; et al. Evaluation of a biomagnetic technique for measurement of oro-caecal transit time. *Eur. J. Gastroenterol. Hepatol.*, v. 8, p. 491-495, 1996.

PENA ROMERO, A.; CARAMELLA, C.; RONCHI, M.; FERRARI, F.; CHULIA, D. Water uptake and force development in an optimized prolonged release formulation. *Int. J. Pharm.*, v. 73, p. 239-248, 1991.

ROY, D. P.; ROHERA, B. D. Comparative evaluation of rate of hydration and matrix erosion of HEC and HPC and study of drug release from their matrices. *Eur. J. Pharm. Sci.*, v. 16, p. 193-199, 2002.

SASTRY, S. V.; NYSHADHAM, J. R.; FIX, J. A. Recent technological advances in oral drug delivery. *Pharm. Sci. Tech. Today*, v. 3, p. 138-145, 2000.

VELASCO, M. V.; FORD, J. L.; ROWE, P.; RAJABI-SIAHBOOMI, A. R. Influence of drug: hydroxypropylmethylcellulose ratio, drug and polymer particle size and compression force on the release of diclofenac sodium from HPMC tablets. *J. Control. Release*, v. 57, p. 75-85, 1999.

WEITSCHIES, W.; KOSCH, O.; MÖNNIKES, H.; TRAHMS, L. Magnetic Marker Monitoring: An application of biomagnetic measurement instrumentation and principles for the determination of the gastrointestinal behavior of magnetically marked solid dosage forms. *Adv. Drug Deliv. Rev.*, v.57, p.1210– 1222, 2005.