

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a)
autor(a), o texto completo desta
tese será disponibilizado
somente a partir de 01/07/2026.

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

Instituto de Biociências de Botucatu

GUSTAVO SERAFIM RODRIGUES

Farmacomagnetografia de sistemas gastrorretentivos flutuantes *in vivo* em diferentes estados prandiais avaliados por Biosusceptometria AC.

Botucatu

2025

Farmacomagnetografia de sistemas gastrorretentivos flutuantes *in vivo* em diferentes estados prandiais avaliados por Biosusceptometria AC.

GUSTAVO SERAFIM RODRIGUES

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

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

Coorientador: Prof^a. Dra. Priscileila Corelato Ferrari

Botucatu

2025

FICHA CATALOGRÁFICA

R696f	<p>Rodrigues, Gustavo Serafim</p> <p>Farmacomagnetografia de sistemas gastrorretentivos flutuantes in vivo em diferentes estados prandiais avaliados por Biosusceptometria AC. / Gustavo Serafim Rodrigues. -- Botucatu, 2025</p> <p>46 p.</p> <p>Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista (UNESP), Instituto de Biociências, Botucatu</p> <p>Orientador: José Ricardo de Arruda Miranda</p> <p>Coorientador: Priscileila Corelato Ferrari</p> <p>1. Sistemas gastrorretentivos. 2. Farmacomagnetografia. 3. Metronidazol. 4. Biosusceptometria de Corrente Alternada. 5. Biodisponibilidade. I. Título.</p>
-------	---

Sistema de geração automática de fichas catalográficas da Unesp. Dados fornecidos pelo autor(a).



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA

Câmpus de Botucatu



CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

TÍTULO DA TESE: Farmacomagnetografia de sistemas gastrorretentivos flutuantes *in vivo* em diferentes estados prandiais avaliados por Biosusceptometria AC.

AUTOR: GUSTAVO SERAFIM RODRIGUES
ORIENTADOR: JOSÉ RICARDO DE ARRUDA MIRANDA
COORIENTADORA: PRISCILEILA COLERATO FERRARI
COORIENTADOR: GUILHERME AUGUSTO SOARES

Aprovado como parte das exigências para obtenção do Título de Doutor em Ciências, 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. FERNANDA ISADORA BONI (Participação Virtual)
Departamento de Farmácia / Faculdade de Ciências Farmacêuticas da Universidade de São Paulo (USP)

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

Botucatu, 01 de julho de 2025



Documento assinado digitalmente

FLÁVIA DANIELI MARTINS GODINHO

Data: 31/07/2025 08:02:01 -0300

Verifique em <https://validar.jf.gov.br>

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

Instituto de Biociências - Câmpus de Botucatu -
Professor Doutor Antonio Celso Wagner Zanin, 250, 13618-980, Botucatu - São Paulo
http://www.ibb.unesp.br/pos-graduacao/ciencias-biologicas-farmacologia/CNPJ_48031918002259.

AGRADECIMENTOS

Aos meus queridos pais, Hamlet e Patrícia, e aos meus irmãos, Beatriz e Gabriel, minha base, meu porto seguro. Agradeço profundamente por todo amor, incentivo e apoio incondicional que sempre me ofereceram. Vocês foram essenciais em todos os momentos desta trajetória, e essa conquista também é de vocês. Sem a presença, as palavras de encorajamento e o acolhimento de cada um, não teria sido possível chegar até aqui. Agradeço também ao meu amor Luise, por todo apoio, suporte e carinho a mim dedicados. Meus sinceros e eternos agradecimentos à minha segunda família, a República Bagudos. Carrego comigo, com muito carinho, cada momento que compartilhamos as conversas, os desafios, as risadas, os trabalhos, as festas, os churrascos e tantos outros momentos que tornaram essa jornada mais leve e cheia de significado. Conviver com vocês foi fundamental para que esse percurso fosse não apenas mais divertido, mas também repleto de aprendizados, apoio e companheirismo. Agradeço, a todos do Laboratório de Biomagnetismo, que foram fundamentais durante toda essa trajetória. Sou imensamente grato pelo apoio, pela colaboração, pela troca de conhecimentos e pela disposição constante em auxiliar, ensinar e compartilhar experiências. O ambiente de companheirismo, incentivo e aprendizado foi essencial para o desenvolvimento deste trabalho e para meu crescimento acadêmico e pessoal. Este trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior – Brasil (CAPES) – Código de Financiamento 001. Por fim, expresso minha profunda gratidão ao meu orientador, Professor Titular José Ricardo de Arruda Miranda, pela dedicação, paciência, pelos ensinamentos, pelos conselhos, pelas dúvidas sempre esclarecidas, pelos puxões de orelha quando necessários e, principalmente, pela oportunidade de aprendizado e crescimento pessoal e profissional que tive durante todo esse período de Pós-Graduação.

SUMÁRIO

LISTA DE FIGURAS	14
LISTA DE TABELAS	15
LISTA DE ABREVIACÕES	16
RESUMO	17
ABSTRACT	20
INTRODUÇÃO GERAL	22
REFERÊNCIAS	30
CAPITULO 1	35
CAPITULO 2	15
CONCLUSÃO GERAL	45

LISTA DE FIGURAS

Capítulo 1

Figure 1. Schematic diagram of the *in vivo* study methodology. (A) Schematic representation of the Alternating Current Biosusceptometry (ACB) system. The red lines indicate the pickup coils, and the black lines indicate the excitation coils. (B) Region of the stomach and colon monitored by the ACB mono-channel system at three different moments: (B1) ingestion of the magnetic tablet; (B2) start of floating of the magnetic tablet; and (B3) arrival of the tablet in the colon. (C) Reconstructed image of the magnetic tablet at three different moments: (C1) ingestion of the magnetic tablet; (C2) start of floating of the magnetic tablet; and (C3) arrival of the tablet in the colon. Red dots represent each position measured on the abdominal surface, and red x represents the umbilical scar.

Figure 2. Magnetic image of the MDFFS before and after swelling and floating ((a), (b)). In (c), magnetic area variation over time graphic. *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$.

Figure 3. FLT of MFDDSs for different pressures (760, 910, and 1060 mmHg) and viscosities (1 and 120 mPa·s). Different letters indicate statistical differences between groups ($p < 0.05$). (a) First imaging, before fluctuation, right after positioning the tablet in the recipient; (b) Second imaging, after tablet's fluctuation; (c) Magnetic area increase of magnetic floating dosage form over time.

Figure 4. Magnetic real-time tracking, monitoring, and imaging of MFDDSs *in vivo* in two prandial states: fasting (a) and fed (b). The red cross indicates umbilical scar reference.

Capítulo 2

Figure 1. Magnetic real-time tracking, monitoring, and imaging of GRDDS *in vivo* in two prandial states: (A) fed (FLT=105 min and GRT=150 min) and (B) fasting (FLT=45 min and GRT=90 min). The red cross indicates umbilical scar reference. (C) Pharmacomagnetography analysis showing the gastrointestinal transit (black line) and drug release (red line) from a magnetic tablet.

Figure 2. Gastrointestinal transit parameters evaluated *in vivo*. (A) Floating lag time, (B) gastric retention time, (C) small intestine transit time, and (D) orocecal transit time. Data are presented as mean \pm standard deviation. *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$.

Figure 3. Pharmacokinetics parameters evaluated *in vivo*. (A) the time at which metronidazole first appeared in plasma, (B) -the time it took to reach C_{\max} , (C) the highest plasma concentration of metronidazole, (D) the concentration in 6 hours time. (E) the area under the plasma concentration-time curve from time 0 to 360 min. Data are presented as mean \pm standard deviation. *** $p < 0.001$, **** $p < 0.0001$

Figure 4. Association between pharmacokinetic parameters and those obtained from pharmacomagnetography in both prandial states: fasting and fed.

LISTA DE TABELAS

Capítulo 1

Table 1. Comparison of gastrointestinal transit parameters in the group of fasting and fed volunteers. Different letters indicate statistical differences between groups ($p < 0.05$).

Capítulo 2

Table 1. Comparison of the gastrointestinal transit and pharmacokinetic parameters in the group of fasting and fed volunteers. Data are expressed as mean \pm SD and median. Different letters indicate statistical differences between groups.

LISTA DE ABREVIACOES

TRG - Tempo de retenção gástrica

BAC - Biosusceptometria de corrente alternada

HPMC - Hidroxipropilmetilcelulose

FLT - Floating lag time

GRT - Gastric retention time

OCTT - Orocecal transit time

SITT - Small intestinal transit time

Tmax - Tempo para atingir a concentração plasmática máxima

AUC_{0-∞} - rea sob a curva

CMM - Complexo motor migratório

TGI - Trato gastrintestinal

FFLM - Formas farmacêuticas para liberação modificada

GRDDS – Gastro Retentive Drug Delivery Systems

HBS - Hydrodynamically Balanced Systems

SQUID - Dispositivos supercondutores de interferência quântica

AMR - Sensores anisotrópicos magnetorresistivos

MRI - Ressonância magnética

RESUMO

O presente estudo teve como objetivo o desenvolvimento, caracterização e avaliação de um comprimido magnético flutuante capaz de prolongar o tempo de retenção gástrica (TRG), otimizando a absorção e a biodisponibilidade de fármacos cuja janela terapêutica está localizada na porção proximal do trato gastrointestinal. A proposta se baseou na aplicação da técnica de Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) como ferramenta não invasiva para monitoramento em tempo real do comportamento gastrointestinal da forma farmacêutica, permitindo a correlação de parâmetros farmacotécnicos (*in vitro*), parâmetros de trânsito e farmacocinéticos (farmacomagnetografia/ *in vivo*). A formulação desenvolvida consistiu em uma matriz polimérica contendo hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), agente efervescente gerador de gás (bicarbonato de sódio) e ferrita de manganês como marcador magnético. Foram conduzidos estudos *in vitro* com o objetivo de avaliar a influência de variáveis fisiológicas simuladas (viscosidade/ pressão intragástrica) no desempenho da forma farmacêutica. Para isso, foram realizados ensaios em meios com diferentes viscosidades (1, 50, 120 e 320 mPa·s) e sob diferentes pressões intragástricas (760, 910 e 1060 mmHg), representando condições do estômago em jejum e alimentado. Foram avaliados parâmetros como tempo de início de flutuação (Floating Lag Time – FLT), tempo de retenção gástrica (Gastric Retention Time – GRT), tempo de trânsito orocecal (Orocecal Transit Time – OCTT) e tempo de trânsito intestinal (Small Intestinal Transit Time – SITT), considerando as variações impostas pelos estados prandiais (jejum/alimentado), bem como os efeitos da viscosidade e da pressão intragástrica.

Os ensaios *in vitro* revelaram que tanto a viscosidade do meio quanto a pressão intragástrica impactam diretamente o desempenho do sistema flutuante. A elevação da viscosidade, simulando o estado alimentado (até 320 mPa·s), e o aumento da pressão intragástrica (até 1060 mmHg) resultaram em aumentos significativos no FLT, que variou de $4,46 \pm 0,88$ minutos em condições basais para até $38 \pm 2,07$ minutos nas condições de maior pressão e viscosidade. Esse atraso no início da flutuação está relacionado à maior resistência oferecida pelo meio para a difusão de fluidos para o interior da matriz, além do efeito mecânico da compressão causada pela pressão elevada. Observou-se também um aumento na área magnética do comprimido durante os testes, refletindo o processo de intumescimento da matriz e a subsequente redução da densidade até atingir a flutuabilidade. Nos estudos *in vivo*, conduzidos com voluntários saudáveis, os dados confirmaram os achados *in vitro* e forneceram uma visão mais abrangente do comportamento da formulação. No estado alimentado, os

parâmetros FLT, GRT, OCTT e SITT apresentaram aumentos expressivos em relação ao estado de jejum. O FLT variou de $73,1 \pm 16,9$ minutos (jejum) para $107,5 \pm 29,8$ minutos (alimentado), enquanto o GRT passou de $139,4 \pm 25,3$ minutos para $190,2 \pm 47,7$ minutos, demonstrando uma retenção significativamente prolongada no estômago quando associado à presença de alimento. De forma similar, o OCTT aumentou de $241,9 \pm 18,7$ minutos (jejum) para $300 \pm 46,4$ minutos (alimentado), e o SITT, calculado pela diferença entre OCTT e GRT, apresentou elevação de $102,5 \pm 14,8$ minutos no estado de jejum para $109,8 \pm 18,7$ minutos no estado alimentado, indicando que o trânsito pelo intestino delgado sofreu leve aumento, mas de menor magnitude em relação às variações observadas na fase gástrica.

A análise farmacocinética, realizada de forma integrada à monitorização biomagnética (farmacomagnetografia), revelou que os parâmetros cinéticos foram diretamente impactados pela variação no tempo de retenção gástrica. No estado de jejum, o tempo para atingir a concentração plasmática máxima (T_{max}) foi de $2,3 \pm 0,4$ horas, enquanto no estado alimentado aumentou para $3,7 \pm 0,5$ horas, refletindo o prolongamento da retenção gástrica e o atraso na liberação do fármaco. A concentração plasmática máxima (C_{max}) também sofreu alteração, reduzindo-se de $4,8 \pm 0,7$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ (jejum) para $3,9 \pm 0,5$ $\mu\text{g}/\text{mL}$ (alimentado), evidenciando uma liberação mais gradual da substância. Por outro lado, a área sob a curva ($AUC_{0-\infty}$) aumentou de $27,5 \pm 3,4$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (jejum) para $31,8 \pm 4,1$ $\mu\text{g}\cdot\text{h}/\text{mL}$ (alimentado), demonstrando que a retenção gástrica prolongada favoreceu um aumento na biodisponibilidade total do fármaco. De forma integrada, os resultados demonstram que o sucesso dos sistemas gastrorretentivos está diretamente condicionado à interação entre os aspectos farmacotécnicos da formulação como a composição polimérica, a eficiência do agente gerador de gás e a incorporação do marcador magnético e os fatores fisiológicos como viscosidade do conteúdo intragástrico, pressão interna do estômago e padrões de motilidade regulados pelo complexo motor migratório (CMM). A técnica BAC demonstrou-se uma ferramenta robusta, não invasiva, precisa e de baixo custo, capaz de monitorar em tempo real o posicionamento e o comportamento da forma farmacêutica no trato gastrointestinal, além de possibilitar a correlação direta entre tempos de trânsito e os parâmetros farmacocinéticos, consolidando a farmacomagnetografia como uma abordagem metodológica inovadora no desenvolvimento de formas farmacêuticas de liberação modificada. Portanto, este estudo fornece uma contribuição significativa para o avanço das tecnologias de liberação controlada, apresentando não apenas um sistema farmacêutico flutuante magnético eficaz, mas também uma metodologia analítica que permite avaliar de forma abrangente a

interação entre formulação e fisiologia gastrointestinal, com aplicações diretas tanto em pesquisa quanto em desenvolvimento industrial e clínico.

Palavras-chave: Sistemas gastrorretentivos; Farmacomagnetografia; Metronidazol; Biosusceptometria de Corrente Alternada; Estado prandial; Biodisponibilidade.

ABSTRACT

The present study aimed to develop, characterize, and evaluate a magnetic floating tablet capable of prolonging gastric retention time (GRT), optimizing the absorption and bioavailability of drugs whose therapeutic window is located in the proximal portion of the gastrointestinal tract. The proposal was based on the application of the Alternating Current Biosusceptometry (ACB) technique as a non-invasive tool for real-time monitoring of the gastrointestinal behavior of the pharmaceutical form, allowing the correlation of pharmaceutical parameters (in vitro), transit parameters, and pharmacokinetic profiles (pharmacomagnetography/in vivo). The formulation developed consisted of a polymeric matrix containing hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), a gas-generating effervescent agent (sodium bicarbonate), and manganese ferrite as the magnetic marker. In vitro studies were conducted to evaluate the influence of simulated physiological variables (viscosity and intragastric pressure) on the performance of the pharmaceutical form. For this purpose, experiments were conducted in media with varying viscosities (1, 50, 120, and 320 mPa·s) and under different intragastric pressures (760, 910, and 1060 mmHg), representing both fasting and fed stomach conditions. Parameters such as Floating Lag Time (FLT), Gastric Retention Time (GRT), Orocecal Transit Time (OCTT), and Small Intestinal Transit Time (SITT) were evaluated, considering the variations imposed by prandial states (fasting/fed), as well as the effects of viscosity and intragastric pressure. The in vitro assays revealed that both the medium's viscosity and intragastric pressure directly impact the performance of the floating system. The increase in viscosity, simulating the fed state (up to 320 mPa·s), and the increase in intragastric pressure (up to 1060 mmHg) resulted in significant increases in FLT, which ranged from 4.46 ± 0.88 minutes under baseline conditions to up to 38 ± 2.07 minutes under the highest pressure and viscosity conditions. This delay in the onset of flotation is related to the greater resistance of the medium to fluid diffusion into the matrix, as well as the mechanical compression effect caused by elevated pressure. An increase in the magnetic area of the tablet was also observed during the tests, reflecting the matrix swelling process and the subsequent reduction in density until flotation was achieved.

In vivo studies conducted with healthy volunteers confirmed the in vitro findings and provided a more comprehensive view of the formulation's behavior. In the fed state, the FLT, GRT, OCTT, and SITT parameters showed significant increases compared to the fasting state. FLT ranged from 73.1 ± 16.9 minutes (fasting) to 107.5 ± 29.8 minutes (fed), while GRT increased from 139.4 ± 25.3 minutes to 190.2 ± 47.7 minutes, demonstrating significantly

prolonged retention in the stomach when associated with food intake. Similarly, OCTT increased from 241.9 ± 18.7 minutes (fasting) to 300 ± 46.4 minutes (fed), and SITT, calculated as the difference between OCTT and GRT, increased from 102.5 ± 14.8 minutes in the fasting state to 109.8 ± 18.7 minutes in the fed state, indicating that the transit through the small intestine showed a slight increase but of lesser magnitude compared to the variations observed in the gastric phase.

Pharmacokinetic analysis, performed in an integrated manner with biomagnetic monitoring (pharmacomagnetography), revealed that kinetic parameters were directly impacted by changes in gastric retention time. In the fasting state, the time to reach maximum plasma concentration (T_{max}) was 2.3 ± 0.4 hours, while in the fed state, it increased to 3.7 ± 0.5 hours, reflecting the prolonged gastric retention and the delayed drug release. The maximum plasma concentration (C_{max}) also changed, decreasing from 4.8 ± 0.7 $\mu\text{g/mL}$ (fasting) to 3.9 ± 0.5 $\mu\text{g/mL}$ (fed), indicating a more gradual release of the substance. On the other hand, the area under the curve ($AUC_{0-\infty}$) increased from 27.5 ± 3.4 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (fasting) to 31.8 ± 4.1 $\mu\text{g}\cdot\text{h/mL}$ (fed), demonstrating that prolonged gastric retention favored an increase in the total bioavailability of the drug. Taken together, the results demonstrate that the success of gastroretentive systems is directly conditioned by the interaction between the pharmaceutical formulation's technical aspects such as the polymer composition, the efficiency of the gas-generating agent, and the incorporation of the magnetic marker and physiological factors such as the viscosity of the intragastric content, internal stomach pressure, and motility patterns regulated by the migrating motor complex (MMC). The ACB technique proved to be a robust, non-invasive, precise, and low-cost tool capable of real-time monitoring of the positioning and behavior of the pharmaceutical form within the gastrointestinal tract. Additionally, it allowed a direct correlation between transit times and pharmacokinetic parameters, consolidating pharmacomagnetography as an innovative methodological approach in the development of modified-release pharmaceutical forms. Therefore, this study provides a significant contribution to the advancement of controlled-release technologies, presenting not only an effective magnetic floating pharmaceutical system but also an analytical methodology that allows a comprehensive evaluation of the interaction between formulation and gastrointestinal physiology, with direct applications in research, industrial development, and clinical practice.

Keywords: Gastroretentive systems; Pharmacomagnetography; Metronidazole; Alternating Current Biosusceptometry; Prandial state; Bioavailability.

INTRODUÇÃO GERAL

Nas últimas décadas, a humanidade tem enfrentado diferentes tipos de desafios na saúde humana. Alcançar a máxima eficácia terapêutica com o menor risco de efeitos adversos é um dos principais objetivos no tratamento de uma doença. Nesse cenário, a indústria farmacêutica tem direcionado seus esforços para o desenvolvimento de formulações inovadoras que proporcionem terapias mais eficazes e seguras (1, 2).

Durante a elaboração de uma formulação ou de um sistema de liberação de fármacos, é essencial considerar fatores como a forma farmacêutica, os excipientes utilizados e as propriedades físico-químicas da substância ativa, pois esses elementos influenciam diretamente na performance terapêutica do medicamento. Além disso, a escolha da via de administração é outro fator importante, uma vez que o fármaco deve ter biodisponibilidade adequada para o efeito desejado. Dentre as vias disponíveis, a via oral tem se destacado como a mais utilizada para administração de fármacos, por ser uma via que apresenta baixo custo, simplicidade na administração e flexibilidade na formulação, resultando em elevada aceitação e adesão por parte dos pacientes (3, 4).

Sendo assim, é um alvo de grande interesse da indústria farmacêutica, que se empenha fortemente no desenvolvimento de formulações que objetivam otimizar a absorção de fármacos no trato gastrointestinal (TGI) (5, 6). O objetivo principal de qualquer sistema de liberação de fármacos é garantir que a substância ativa atinja o local desejado no organismo de forma rápida e com liberação prolongada. Estima-se que os medicamentos administrados por via oral correspondam a mais da metade das estratégias de liberação de fármacos disponíveis no mercado (7).

Entretanto, a eficiência da administração oral pode ser afetada por diversos fatores, como os biofarmacêuticos e principalmente fisiológicos, como o tempo de trânsito gastrointestinal, o local de absorção do medicamento e o esvaziamento gástrico. Muitas formas orais enfrentam limitações fisiológicas significativas, especialmente relacionadas à variabilidade no esvaziamento gástrico, o que pode gerar perfis de absorção irregulares, liberação inadequada do princípio ativo e menor tempo de retenção do medicamento no estômago. Como resultado, certos fármacos podem ter uma janela de absorção insuficiente e permanecerem não absorvidos, especialmente na parte superior do intestino delgado. Além do tempo de esvaziamento gástrico varia consideravelmente entre diferentes indivíduos e até mesmo no mesmo indivíduo em condições distintas (8, 9). Diante desse cenário, o

desenvolvimento de formas farmacêuticas para liberação modificada (FFLM) de fármacos têm sido alvo de inúmeras investigações. Esses sistemas liberam o fármaco de forma gradual, fornecendo uma vantagem sobre as formas farmacêuticas convencionais, otimizando as propriedades biofarmacêuticas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos, de forma a reduzir a frequência de administração da forma farmacêutica, sendo que uma dose ao dia seja o suficiente para que se mantenha a máxima atividade terapêutica do fármaco por meio da possibilidade do controle da concentração plasmática, garantindo que no menor tempo possível, com a menor quantidade de fármaco, seja possível garantir uma melhor adesão do paciente ao tratamento.

Os sistemas gastrorretentivos (GRDDS – Gastro Retentive Drug Delivery Systems) constituem uma classe de sistemas de liberação controlada cujo principal objetivo é a extensão do tempo de retenção gástrica (TRG), permitindo que o fármaco permaneça por mais tempo no estômago e favorecendo sua absorção em regiões específicas do trato gastrointestinal superior. Esta abordagem é particularmente vantajosa para princípios ativos que apresentam janela de absorção limitada, instabilidade em ambientes colônicos ou que atuam localmente no estômago (10-12).

Nos últimos anos, diversas estratégias têm sido desenvolvidas com o objetivo de prolongar a TRG das formas farmacêuticas orais, consolidando o GRDDS como uma alternativa promissora dentro da área de sistemas de liberação modificada. Dentre essas estratégias, destacam-se: mecanismos de flutuação (sistemas que são capazes de flutuar no conteúdo gástrico), de bioadesão (sistemas que aderem à parede do estômago), expansíveis (sistemas nos quais o comprimido aumenta de tamanho e, assim, dificulta sua passagem pelo piloro) e magnéticos (sistemas que utilizam campos magnéticos externos para manter a forma farmacêutica na região gástrica), que buscam contornar as barreiras fisiológicas impostas pela motilidade gástrica e pela variabilidade interindividual no esvaziamento gástrico (13-15).

Os sistemas flutuantes representam um dos sistemas de liberação prolongada e vêm sendo considerados alternativas promissoras para fármacos que apresentam esvaziamento gástrico imprevisível e curta permanência no estômago. Estes sistemas apresentam densidades inferiores à do fluido gástrico (aproximadamente 1.004 g/cm^3) e flutuam no estômago por um período de tempo prolongado, sem afetar a taxa de esvaziamento gástrico. Enquanto o sistema está flutuando no conteúdo gástrico, o fármaco é liberado gradualmente. Devido a sua permanência na superfície do fluido intragástrico, os mecanismos de propulsão do órgão não conseguem aproximá-lo do piloro, promovendo maior tempo de retenção no estômago. São

especialmente vantajosos em casos nos quais a biodisponibilidade e a solubilidade do princípio ativo são reduzidas. A eficácia terapêutica de um medicamento depende da sua concentração no sítio de ação, e, nesse contexto, os sistemas flutuantes contribuem significativamente ao prolongar o tempo de residência gástrica (TRG), favorecendo uma liberação controlada e contínua do fármaco.

Os sistemas flutuantes de liberação controlada podem ser classificados em dois grandes grupos: efervescentes e não efervescentes. Os sistemas efervescentes utilizam matrizes poliméricas de características hidrofóbicas, expansíveis ou compostas por polissacarídeos, nas quais são incorporados compostos geradores de gás, como o bicarbonato de sódio. Quando em contato com o ambiente ácido do estômago, ocorre a liberação de dióxido de carbono (CO₂), fenômeno essencial para proporcionar a flutuação da forma farmacêutica. Em contraste, os sistemas não efervescentes são baseados em polímeros hidrofílicos que, ao absorverem o conteúdo gástrico, se expandem e diminuem sua densidade relativa, permitindo que a forma farmacêutica permaneça suspensa no estômago (16-18).

Uma limitação importante é a necessidade de volume suficiente de fluido gástrico para garantir a flutuabilidade da forma farmacêutica. Para contornar esse desafio, outra forma tipo mucoadesivas são estudadas e são baseadas em polímeros com propriedades bioadesivas, como carbopol, HPMC, dextrana, tragacanto, quitosana, alginato de sódio, polietilenoglicol, ácido poliacrílico e ácido polilático, são incorporados à formulação. Esses materiais têm a capacidade de aderir à mucosa gástrica, o que contribui para prolongar o tempo de residência no estômago, melhorar a absorção de fármacos com janela de absorção na porção superior do trato gastrointestinal e reduzir a frequência de administração (19, 20).

Diversas subclasses são descritas dentro dessa categoria, incluindo esferas de alginato, sistemas hidrodinamicamente balanceados (Hydrodynamically Balanced Systems – HBS), microesferas ocas e sistemas compartimentados microporosos, todos projetados para prolongar a permanência do fármaco no estômago e otimizar sua biodisponibilidade local ou sistêmica (21, 22). Os excipientes mais comuns em sistemas não efervescentes incluem hidrocolóides gelificantes, celulose altamente expansível, polissacarídeos e polímeros formadores de matrizes como poliacrilato, polimetacrilato, policarbonato e poliestireno. Pesquisadores, como Prajapati et al. (23), sugerem que, ao entrar em contato com um meio aquoso, o hidrocolóide passa por um processo de hidratação, formando inicialmente um gel em sua superfície. Esse gel hidrocolóide cria um estrato gelificado durante a hidratação, no qual o fármaco se dissolve

internamente e se difunde para o exterior, sendo a difusão controlada por essa camada de gel hidrocoloide (24-27).

Por outro lado, a extensão do tempo de retenção gástrica (TRG) das formas farmacêuticas no estômago representa uma estratégia promissora com importantes implicações terapêuticas e biofarmacêuticas. Entre os principais benefícios, destacam-se a potencialização da ação local de fármacos destinados ao TGI, a diminuição das variações nos níveis plasmáticos prevenindo tanto concentrações subterapêuticas quanto níveis tóxicos, e a melhora na adesão do paciente ao tratamento farmacológico. Adicionalmente, o prolongamento do TRG possibilita a redução na frequência das administrações e favorece a biodisponibilidade de fármacos cuja absorção ocorre predominantemente no estômago ou na porção proximal do intestino delgado ou ainda no caso de fármacos que sejam degradados ou pouco solúveis em pH alcalino ou que apresentem janela estreita de absorção (28-31).

Diversos fármacos se beneficiam dessa tecnologia, entre eles o metronidazol, utilizado no tratamento de infecções gastrintestinais; a ranitidina e o omeprazol, indicados em distúrbios gástricos como úlceras e refluxo gastroesofágico; e o levodopa, usado no manejo da doença de Parkinson, cuja absorção é favorecida em regiões proximais do trato gastrointestinal (32, 33). Outros exemplos incluem a ciprofloxacina, furosemida, verapamil e gabapentina, cujas propriedades farmacocinéticas tornam vantajosa a formulação em sistemas gastrorretentivos (34, 35).

É importante destacar que os sistemas que prolongam o tempo de retenção gástrica (TRG) são amplamente empregados no tratamento de infecções por *Helicobacter-pylori*, que afeta principalmente o estômago. Essa bactéria está diretamente relacionada a condições patológicas, como câncer gástrico, e outras doenças graves do trato gastrointestinal (TGI), incluindo gastrites, úlceras pépticas e duodenais, adenocarcinoma gástrico e neoplasia colorretal (36-38). Isso ressalta a importância de estratégias que visem aumentar o TRG. O trato gastrointestinal impõe barreiras que tecnologias convencionais frequentemente não conseguem transpor. Assim, o grande desafio no desenvolvimento de sistemas de liberação controlada não se limita à manutenção da liberação do medicamento, mas também envolve o prolongamento da permanência da formulação no estômago ou na porção proximal do intestino delgado até que a totalidade da dose seja administrada na velocidade terapêutica desejada (39-42).

Apesar de ser amplamente utilizada, a administração oral de medicamentos pode enfrentar obstáculos físicos devido à complexidade do trato gastrointestinal (TGI). Diversos fatores que variam ao longo do TGI interferem diretamente na absorção dos princípios ativos, especialmente no que diz respeito à interação da formulação com os parâmetros fisiológicos,

como motilidade, viscosidade do conteúdo gástrico e pressão intragástrica (43, 44). As avaliações *in vivo* são essenciais para compreender o desempenho dos sistemas gastrorretentivos, no entanto, antes da realização dos estudos *in vivo*, se torna fundamental conduzir testes *in vitro* que simulem diferentes condições fisiológicas associadas aos estados prandiais (jejum e alimentado). Desta forma, no Capítulo 1 é apresentado o estudo para avaliar diferentes parâmetros como a viscosidade e a pressão intragástrica, os quais são diretamente impactados pela presença ou ausência de alimento no estômago. Por meio desses ensaios, foi possível prever com maior precisão o comportamento do comprimido magnético flutuante, avaliando-se, principalmente, o tempo de início de flutuação (Floating Lag Time - FLT), que se mostrou diretamente influenciado pela resistência mecânica do meio (pressão) e pela dificuldade de difusão do meio externo para o interior da matriz (viscosidade). Essas avaliações forneceram uma base sólida para a formulação, permitindo desenvolver sistemas mais robustos e capazes de se adaptar às condições fisiológicas reais, otimizando, assim, seu desempenho no trato gastrointestinal.

A eficácia dos sistemas gastrorretentivos em condições *in vivo* é fortemente influenciada não apenas por propriedades biofarmacêuticas da formulação, mas, sobretudo, por fatores fisiológicos do trato gastrointestinal (TGI). Entre estes, a motilidade gástrica constitui uma variável crítica, principalmente em função do estado alimentar do paciente jejum ou alimentado sendo regulada por um mecanismo fisiológico conhecido como Complexo Motor Migratório (CMM). O CMM é um padrão de atividade peristáltica cíclica, observado durante o estado de jejum, que se propaga do estômago até o íleo terminal. Sua função primordial é promover a varredura mecânica do trato digestivo, eliminando resíduos sólidos não digeridos e secreções. Este ciclo é dividido em quatro fases sucessivas, com duração total média de 90 a 120 minutos, e apresenta variações interindividuais significativas.

A fase I, também denominada fase de quiescência, é caracterizada por um período de repouso motor com ausência quase total de contrações gástricas, durando entre 40 e 60 minutos. Em seguida, ocorre a fase II, marcada pelo início de contrações esporádicas e de baixa amplitude, que aumentam progressivamente em frequência e intensidade, com duração aproximada de 20 a 40 minutos. A fase III, considerada a fase de atividade máxima, corresponde ao momento de maior importância para o esvaziamento gástrico de formas sólidas, caracterizada pelas denominadas ondas de limpeza (housekeeping waves) (34, 45-47). Nela, há contrações peristálticas intensas, rítmicas e de alta amplitude, propagando-se em ondas que percorrem o estômago e o intestino delgado, com duração média de 4 a 6 minutos. Finalmente, a fase IV representa uma curta transição que marca o fim da atividade motora intensa e o retorno

ao estado de repouso da fase I. Durante o estado pós-prandial, o CMM é suprimido em função da presença de alimento, sendo substituído por um padrão de contrações mais contínuas e menos intensas, que promovem o esvaziamento gradual do conteúdo gástrico. Esse ambiente é favorável à retenção de sistemas flutuantes ou de dispositivos expansíveis, uma vez que reduz significativamente o risco de expulsão imediata do estômago. No entanto, após a digestão, o CMM é reativado, e o tempo para seu reinício pode variar consideravelmente entre os indivíduos, podendo chegar até 180 minutos. Essa variabilidade representa um importante desafio para o desenvolvimento de sistemas gastrorretentivos eficazes e previsíveis. Dessa forma, o conhecimento aprofundado da fisiologia gástrica, especialmente dos padrões de motilidade regulados pelo CMM, é essencial para o desenho racional de sistemas de liberação controlada. A interação entre essas fases e o tempo de esvaziamento gástrico afeta diretamente a biodisponibilidade, o perfil de liberação e a eficácia terapêutica das formas farmacêuticas desenvolvidas para permanecer no estômago por períodos prolongados. Portanto, para o desenvolvimento eficaz de novos produtos ou esquemas terapêuticos, é essencial compreender a fisiologia normal do trato gastrointestinal e suas alterações (48-51).

Para o desenvolvimento de novos produtos farmacêuticos e de estratégias terapêuticas mais eficazes, é fundamental compreender tanto a fisiologia normal do trato gastrointestinal (TGI) quanto suas possíveis alterações. Isso porque variáveis fisiológicas, associadas às características físico-químicas e farmacotécnicas dos medicamentos, exercem influência direta sobre a absorção e biodisponibilidade dos fármacos administrados por via oral. Diante desse cenário, torna-se indispensável a adoção de métodos de análise que permitam caracterizar o comportamento de sistemas gastrorretentivos flutuantes, tanto *in vitro* quanto *in vivo*, possibilitando, assim, estabelecer uma correlação efetiva entre os dados obtidos em ambos os ambientes (28, 52-55).

Entre os métodos tradicionalmente empregados para esse fim, destaca-se a cintilografia, considerada um dos padrões-ouro na avaliação do trânsito gastrointestinal em estudos clínicos. Nessa técnica, a forma farmacêutica é marcada com radionuclídeos emissores de radiação gama e, em seguida, monitorada por meio de uma gama-câmara. Entretanto, além dos riscos associados à exposição à radiação ionizante, a cintilografia apresenta limitações importantes, como o elevado custo dos radiofármacos adequados para uso em farmacotécnica, a necessidade de infraestrutura especializada com equipamentos/ambientes blindados e a baixa resolução anatômica, que impede uma localização precisa da forma farmacêutica no TGI (56-58).

Como alternativa promissora e não invasiva, destacam-se os métodos baseados em biomagnetismo, os quais têm sido amplamente aplicados tanto na pesquisa farmacotécnica quanto em estudos fisiológicos do TGI. Essas metodologias permitem avaliar parâmetros como motilidade gastrointestinal, esvaziamento gástrico e trânsito intestinal, além de apresentarem aplicações clínicas, inclusive na medicina nuclear. O princípio dessas técnicas reside na detecção de campos magnéticos sejam eles oriundos da atividade elétrica biológica ou gerados por materiais magnéticos introduzidos no organismo e estimulados por campos externos. Dentre os materiais mais utilizados destacam-se as ferritas e a magnetita, que são biologicamente inertes, não sendo absorvidos pelo organismo e sendo eliminados de forma segura por vias fisiológicas, como urina ou fezes. As principais tecnologias que exploram esse princípio incluem os dispositivos supercondutores de interferência quântica (SQUID), sensores anisotrópicos magnetorresistivos (AMR), a ressonância magnética (MRI) e a biosusceptometria de corrente alternada (BAC) (32, 33, 59, 60).

A BAC, em especial, tem se destacado como uma técnica inovadora para o monitoramento do TGI, por ser totalmente não invasiva, isenta de radiação ionizante, não demandar ambientes blindados e apresentar custos operacionais consideravelmente inferiores quando comparada às técnicas convencionais e poder avaliar tanto a motilidade gastrintestinal (atividade de contração gástrica) e trânsitos gastrintestinal. O princípio operacional da BAC fundamenta-se na utilização de um sistema gradiométrico, que funciona como um transformador duplo de fluxo magnético, composto por dois pares de bobinas um par de excitação e outro de detecção. O par mais distante da amostra magnética atua como referência, enquanto o par mais próximo é responsável pela detecção do sinal. Quando um material ferromagnético se aproxima das bobinas de detecção, ocorre um desbalanceamento no fluxo magnético do sistema, resultando no aumento do sinal elétrico captado. Esse sinal é posteriormente amplificado por um dispositivo sensível à fase (Lock-in), convertido de analógico para digital por meio de uma placa A/D e, então, processado e registrado em tempo real por um computador. Na prática, os dados obtidos são organizados em matrizes temporais, que podem ser processadas para gerar imagens sequenciais do comportamento dos materiais magnéticos no interior do trato gastrointestinal, permitindo acompanhar seu deslocamento e dinâmica ao longo do tempo.

Diante desse contexto, este trabalho propõe a aplicação da técnica de Biosusceptometria de Corrente Alternada para o monitoramento de sistemas flutuantes magnéticos no estômago de voluntários saudáveis, avaliando seu comportamento sob diferentes condições alimentares (jejum e alimentado). Embora a BAC já tenha sido utilizada na avaliação de sistemas

monolíticos e multiparticulados, este estudo busca inovar ao aplicá-la no acompanhamento de sistemas gastrorretentivos. Além disso, pretende-se integrar os dados obtidos por meio do monitoramento biomagnético aos perfis farmacocinéticos dos fármacos, permitindo uma análise aprofundada da interação entre a fisiologia gastrointestinal e os mecanismos de liberação dos medicamentos, correlacionando tempos de trânsito com parâmetros farmacocinéticos — conceito conhecido como farmacomagnetografia.

Este estudo está dividido em dois trabalhos, nos quais no Capítulo 1 abordamos a confecção e testes de viabilidade da forma flutuante magnética e viabilidade de aplicação, e no Capítulo 2 avalia-se a magnetofarmacocinética propriamente dito, correlacionando dados magnéticos e cinéticos frente a diferente estado prandial.

REFERÊNCIAS

1. Raza A, Hayat U, Wang H-J, Wang J-Y. Preparation and evaluation of captopril loaded gastro-retentive zein based porous floating tablets. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;579:119185.
2. Shaha S, Patel J, Pundarikakshudu K, Patel N. An overview of a gastro-retentive floating drug delivery system. *Asian journal of pharmaceutical sciences*. 2009;4(1):65-80.
3. Shah K, Singh D, Agrawal R, Garg A. Current Developments in the Delivery of Gastro-Retentive Drugs. *AAPS PharmSciTech*. 2025;26(2):57.
4. Vrettos N-N, Roberts CJ, Zhu Z. Gastroretentive technologies in tandem with controlled-release strategies: A potent answer to oral drug bioavailability and patient compliance implications. *Pharmaceutics*. 2021;13(10):1591.
5. Ibrahim M, Sarhan HA, Naguib YW, Abdelkader H. Design, characterization and *in vivo* evaluation of modified release baclofen floating coated beads. *International Journal of Pharmaceutics*. 2020;582:119344.
6. Das S, Kaur S, Rai VK. Gastro-retentive drug delivery systems: A recent update on clinical pertinence and drug delivery. *Drug Delivery and Translational Research*. 2021:1-29.
7. Elkomy MH, Abou-Taleb HA, Eid HM, Yassin HA. Fabrication and *in vitro/in vivo* appraisal of metronidazole intra-gastric buoyant sustained-release tablets in healthy volunteers. *Pharmaceutics*. 2022;14(4):863.
8. Liu W, Jin W, Wilde PJ, Jin Y, Pan Y, Han J. Understanding the mechanism of high viscosity food delaying gastric emptying. *Food & Function*. 2024;15(10):5382-96.
9. Koziolok M, Grimm M, Bollmann T, Schäfer KJ, Blattner SM, Lotz R, et al. Characterization of the GI transit conditions in Beagle dogs with a telemetric motility capsule. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2019;136:221-30.
10. Bhoir S, Gaikwad P, Bhagwat A, Jathar S. Steady-State Pharmacokinetics of Immediate-Release and Controlled-Release Metronidazole Tablets. *J International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*. 2012;4:353.
11. Mishra S, Shukla P, Chumbhale DS, Dutta P, Vellingiri D, Tiwari R. Exploring the Potential of Gastro Retentive Drug Delivery Systems: An Insightful Perspective. 2025.
12. Loke YH, Jayakrishnan A, Razif MRFM, Yee KM, Kee PE, Goh BH, et al. A Comprehensive Review of Challenges in Oral Drug Delivery Systems and Recent Advancements in Innovative Design Strategies. *Current Pharmaceutical Design*. 2024.
13. Waqar MA, Mubarak N, Khan AM, Khan R, Shaheen F, Shabbir A. Advanced polymers and recent advancements on gastroretentive drug delivery system; a comprehensive review. *Journal of Drug Targeting*. 2024;32(6):655-71.
14. Turac I, Porfire A, Iurian S, Crişan A, Casian T, Iovanov R, et al. Expanding the manufacturing approaches for gastroretentive drug delivery systems with 3D printing technology. *Pharmaceutics*, 16 (6), 790. 2024.
15. Omidian H. Gastroretentive drug delivery systems: A holy grail in oral delivery. *Drug Discovery Today*. 2025:104340.

16. Liang Y-K, Cheng W-T, Chen L-C, Sheu M-T, Lin H-L. Development of a swellable and floating gastroretentive drug delivery system (sf GRDDS) of ciprofloxacin hydrochloride. *Pharmaceutics*. 2023;15(5):1428.
17. Grimm M, Ball K, Scholz E, Schneider F, Sivert A, Benameur H, et al. Characterization of the gastrointestinal transit and disintegration behavior of floating and sinking acid-resistant capsules using a novel MRI labeling technique. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;129:163-72.
18. Kam L-Y, Wong J-W, Yuen K-H. *In vivo* evaluation of thiamine hydrochloride with gastro-retentive drug delivery in healthy human volunteers using gamma scintigraphy. *Pharmaceutics*. 2023;15(2):691.
19. Sheikh FA, Hussain MA, Ashraf MU, Haseeb MT, Farid-ul-Haq M. Linseed hydrogel based floating drug delivery system for fluoroquinolone antibiotics: Design, *in vitro* drug release and *in vivo* real-time floating detection. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2020;28(5):538-49.
20. Naseem F, Shah SU, Rashid SA, Farid A, Almehmadi M, Alghamdi S. Metronidazole based floating bioadhesive drug delivery system for potential eradication of *H. pylori*: preparation and *in vitro* characterization. *Polymers*. 2022;14(3):519.
21. Kumar S, Chohan JS, Kaur H, Kasnia R, Demawal S, Nehra B. An Updated Overview of Gastro-retentive Floating Drug Delivery Systems: Formulation Strategies and Application. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2024;14(8).
22. Rahamathulla M, Alshahrani SM, Al Saqr A, Alshetaili A, Shakeel F. Effervescent floating matrix tablets of a novel anti-cancer drug neratinib for breast cancer treatment. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 2021;66:102788.
23. Prajapati RK, Sujatha PM, Ahad HA, Shukla SK, Sahani P. Formulation and *In vitro* Evaluation of Verapamil Hydrochloride Floating Tablets.(2023). *Int J Life Sci Pharma Res*.13(6):P344-P54.
24. Kim JS, Cha KH, Kang SY, Won D, Jang SW, Son M, et al. *In vivo* gastric residence and gastroprotective effect of floating gastroretentive tablet of DA-9601, an extract of *Artemisia asiatica*, in beagle dogs. *Drug design, development and therapy*. 2016:1917-25.
25. Izgelov D, Freidman M, Hoffman A. Investigation of cannabidiol gastro retentive tablets based on regional absorption of cannabinoids in rats. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2020;152:229-35.
26. Salve V, Mishra R, Nandgude T. Development and optimization of a floating multiparticulate drug delivery system for norfloxacin. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;16(3):326.
27. Patel M, Shelke S, Surti N, Panzade P, Al-Keridis LA, Upadhyay TK, et al. Design, preparation, and *in vitro* evaluation of gastroretentive floating matrix tablet of mitoglinide. *Frontiers in Pharmacology*. 2023;14:1140351.
28. Mandal UK, Chatterjee B, Senjoti FG. Gastro-retentive drug delivery systems and their *in vivo* success: A recent update. *asian journal of pharmaceutical sciences*. 2016;11(5):575-84.
29. Simons FJ, Wagner KG. Modeling, design and manufacture of innovative floating gastroretentive drug delivery systems based on hot-melt extruded tubes. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2019;137:196-208.

30. Vertzoni M, Augustijns P, Grimm M, Koziolok M, Lemmens G, Parrott N, et al. Impact of regional differences along the gastrointestinal tract of healthy adults on oral drug absorption: An UNGAP review. *European journal of pharmaceutical sciences*. 2019;134:153-75.
31. Neumann M, Heimhardt C, Seidlitz K, Koziolok M, Schneider F, Schiller C, et al. Development of a furosemide-containing expandable system for gastric retention. *Journal of Controlled Release*. 2021;338:105-18.
32. Soares GA, Pires DW, Pinto LA, Rodrigues GS, Prospero AG, Biasotti GG, et al. The influence of omeprazole on the dissolution processes of pH-dependent magnetic tablets assessed by pharmacomagnetography. *Pharmaceutics*. 2021;13(8):1274.
33. Rodrigues GS, Barboza JM, Buranello LP, Brandão VM, Ferrari PC, Soares GA, et al. *In vitro* and *In vivo* Evaluation of Magnetic Floating Dosage Form by Alternating Current Biosusceptometry. *Pharmaceutics*. 2024;16(3):351.
34. Braeckmans M, Brouwers J, Masuy I, Servais C, Tack J, Augustijns P. The influence of gastric motility on the intraluminal behavior of fosamprenavir. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2020;142:105117.
35. Garbacz G, Wedemeyer R-S, Nagel S, Giessmann T, Mönnikes H, Wilson CG, et al. Irregular absorption profiles observed from diclofenac extended release tablets can be predicted using a dissolution test apparatus that mimics *in vivo* physical stresses. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2008;70(2):421-8.
36. Vianna JS, Ramis IB, Ramos DF, Von Groll A, Silva PEAd. Drug resistance in *Helicobacter pylori*. *Arquivos de Gastroenterologia*. 2016;53:215-23.
37. Schoenfeld P. ACG Guideline on Treatment of *Helicobacter pylori*: New Recommendations... Will Practice Change?
38. Franek F, Holm P, Larsen F, Steffansen B. Interaction between fed gastric media (Ensure Plus®) and different hypromellose based caffeine controlled release tablets: Comparison and mechanistic study of caffeine release in fed and fasted media versus water using the USP dissolution apparatus 3. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014;461(1-2):419-26.
39. Grimm M, Koziolok M, Saleh M, Schneider F, Garbacz G, Kühn J-P, et al. Gastric emptying and small bowel water content after administration of grapefruit juice compared to water and isocaloric solutions of glucose and fructose: a four-way crossover MRI pilot study in healthy subjects. *Molecular pharmaceutics*. 2018;15(2):548-59.
40. Foja C, Senekowitsch S, Winter F, Grimm M, Rosenbaum C, Koziolok M, et al. Prolongation of the gastric residence time of caffeine after administration in fed state: Comparison of effervescent granules with an extended release tablet. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2024;199:114313.
41. Hao S, Wang Y, Wang B, Zou Q, Zeng H, Chen X, et al. A novel gastroretentive porous microparticle for anti-*Helicobacter pylori* therapy: preparation, *in vitro* and *in vivo* evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2014;463(1):10-21.
42. Kumaran A, Dutta G, Sugumaran A, Narayanasamy D. Development of a Floating Drug Delivery System for Prolonged Release of Metronidazole in the Stomach for Gastrointestinal Infection. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2023;13(2).

43. Sager M, Grimm M, Jedamzik P, Merdivan S, Kromrey M-L, Hasan M, et al. Combined application of MRI and the salivary tracer technique to determine the *in vivo* disintegration time of immediate release formulation administered to healthy, fasted subjects. *Molecular pharmaceutics*. 2019;16(4):1782-6.
44. Sager M, Schick P, Mischek M, Schulze C, Hasan M, Kromrey M-L, et al. Comparison of *in vitro* and *in vivo* results using the gastroduo and the salivary tracer technique: Immediate release dosage forms under fasting conditions. *Pharmaceutics*. 2019;11(12):659.
45. Tzakri T, Rehenbrock L, Senekowitsch S, Rump A, Schick P, Krause J, et al. Determination of Gastric Water Emptying in Fasted and Fed State Conditions Using a Compression-Coated Tablet and Salivary Caffeine Kinetics. *Pharmaceutics*. 2023;15(11):2584.
46. Senekowitsch S, Schick P, Abrahamsson B, Augustijns P, Gießmann T, Lennernäs H, et al. Application of *in vivo* imaging techniques and diagnostic tools in oral drug delivery research. *Pharmaceutics*. 2022;14(4):801.
47. Grimm M, Rump A, Kromrey M-L, Morof F, Dumont C, Jannin V, et al. *In vivo* Evaluation of a Gastro-Resistant Enprotect® Capsule under Postprandial Conditions. *Pharmaceutics*. 2023;15(11):2576.
48. Kitazawa T, Kaiya H. Motilin comparative study: structure, distribution, receptors, and gastrointestinal motility. *Frontiers in Endocrinology*. 2021;12:700884.
49. Sager M, Grimm M, Aude P, Schick P, Merdivan S, Hasan M, et al. *In vivo* characterization of enTRinsic™ drug delivery technology capsule after intake in fed state: a cross-validation approach using salivary tracer technique in comparison to MRI. *Journal of Controlled Release*. 2019;313:24-32.
50. Schneider F, Hoppe M, Koziolk M, Weitschies W. Influence of postprandial intragastric pressures on drug release from gastroretentive dosage forms. *AAPS PharmSciTech*. 2018;19:2843-50.
51. Schneider F, Beeck R, Hoppe M, Koziolk M, Weitschies W. *In vitro* simulation of realistic gastric pressure profiles. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2017;107:71-7.
52. Henze LJ, Koehl NJ, Bennett-Lenane H, Holm R, Grimm M, Schneider F, et al. Characterization of gastrointestinal transit and luminal conditions in pigs using a telemetric motility capsule. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2021;156:105627.
53. Koziolk M, Görke K, Neumann M, Garbacz G, Weitschies W. Development of a bio-relevant dissolution test device simulating mechanical aspects present in the fed stomach. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2014;57:250-6.
54. Brodkorb A, Egger L, Alminger M, Alvito P, Assunção R, Ballance S, et al. INFOGEST static *in vitro* simulation of gastrointestinal food digestion. *Nature protocols*. 2019;14(4):991-1014.
55. Koziolk M, Grimm M, Garbacz G, Kühn J-P, Weitschies W. Intragastric volume changes after intake of a high-caloric, high-fat standard breakfast in healthy human subjects investigated by MRI. *Molecular pharmaceutics*. 2014;11(5):1632-9.
56. Corá LA, Romeiro FG, Paixao FC, Américo MF, Oliveira RB, Baffa O, et al. Enteric coated magnetic HPMC capsules evaluated in human gastrointestinal tract by AC biosusceptometry. *Pharmaceutical research*. 2006;23:1809-16.

57. Soares GA, Rodrigues GS, Buranello LP, de Oliveira RB, de Arruda Miranda JR. Pharmacomagnetography assessment of the prokinetic effect on metronidazole absorption. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2023;75(12):1560-8.

58. 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. *Advanced drug delivery reviews*. 2005;57(8):1210-22.

59. Pinto LA, Corá LA, Rodrigues GS, Prospero AG, Soares GA, de Andreis U, et al. Pharmacomagnetography to evaluate the performance of magnetic enteric-coated tablets in the human gastrointestinal tract. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 2021;161:50-5.

60. Sulaiman S, Gershkovich P, Hoad CL, Calladine M, Spiller RC, Stolnik S, et al. Application of *in vivo* MRI imaging to track a coated capsule and its disintegration in the gastrointestinal tract in human volunteers. *Pharmaceutics*. 2022;14(2):270.

Capitulo 1