

RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo desta dissertação será disponibilizado somente a partir de 01/04/2026.



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



Mestrado Acadêmico em Ciências Biomoleculares e Farmacológicas

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO ACADÊMICO

JOÃO MIGUEL BARBOZA

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

BOTUCATU-SP

2025



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



Mestrado Acadêmico em Ciências Biomoleculares e Farmacológicas

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO ACADÊMICO

JOÃO MIGUEL BARBOZA

FARMACOMAGNETOGRAFIA PARA ANÁLISES DE MATRIZES DE LIBERAÇÃO PROLONGADA

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

Orientador: Prof. Dr. José Ricardo de Arruda
Miranda

BOTUCATU-SP

2025

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

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

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

CERTIFICADO DE APROVAÇÃO

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

AUTOR: JOÃO MIGUEL BARBOZA

ORIENTADOR: JOSÉ RICARDO DE ARRUDA MIRANDA

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

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

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

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

Botucatu, 01 de abril de 2025



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

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

AGRADECIMENTOS

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

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

Ilustres agradecimentos à Aparecido Gama, sua grandeza dispensa comentários!

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

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

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

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

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

O Caibalion

RESUMO

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

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

ABSTRACT

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

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

LISTA DE FIGURAS

Figura 1. Diagrama de funcionamento de sensor BAC.

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

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

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

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

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

Figura 7. Curva analítica do metronidazol para plasma sanguíneo.

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

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

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

LISTA DE TABELAS

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

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

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

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

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

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

LISTA DE EQUAÇÕES

Equação 1. Variação de Fluxo Magnético

Equação 2. Lei da Indução de Faraday

Equação 3. Fator similaridade f_2

Equação 4. Eficiência de dissolução ED %

Equação 5. Modelo de Korsmeyer-Peppas

SIGLAS E ABREVIATURAS

BAC – Biosusceptometria de corrente alternada

TGI – Trato gastrointestinal

TRG – Tempo de retenção gástrica

TTOC – Tempo de trânsito orocecal

ACB – Alternating current biosusceptometry

GIT – Gastrointestinal tract

GRT – Gastric retention time

OCTT – Orocaecal transit time

FFS – Forma farmacêutica sólida

HPMC – Hidroxipropilmetilcelulose

SQUID – Superconducting quantum interference device

RM – Ressonância magnética

ED – Eficiência de dissolução

ASC – Área sob a curva

ASCTR – Área sob a curva total de retângulo

CNC – Computer numeric control

TCLE – Termo de consentimento livre e esclarecido

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

SUMÁRIO

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

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

1. INTRODUÇÃO

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

7. REFERÊNCIAS

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

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

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

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

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

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