

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA
FILHO” INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU
DEPARTAMENTO: BIOFÍSICA E FARMACOLOGIA

VITOR MELO BRANDÃO

**Sensores Magnetorresistivos Aplicados à Estudos de
Farmacomagnetografia**

BOTUCATU 2023

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA
FILHO” INSTITUTO DE BIOCÊNCIAS DE BOTUCATU
DEPARTAMENTO: BIOFÍSICA E FARMACOLOGIA

VITOR MELO BRANDÃO

**Sensores Magnetorresistivos Aplicados à Estudos de
Farmacomagnetografia**

Trabalho de Conclusão de Curso
submetido à Universidade Estadual
Paulista “Júlio de Mesquita Filho” como
parte dos requisitos necessários para a
obtenção do grau de Bacharel em Física
Médica, sob a orientação do Professor
Titular José Ricardo de Arruda Miranda e
coorientação do Dr. Guilherme Augusto
Soares

BOTUCATU 2023

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: MARIA CAROLINA ANDRADE CRUZ E SANTOS-CRB

Brandão, Vitor Melo.

Magnetorresistores aplicados à estudos de
farmacomagnetografia / Vitor Melo Brandão. - Botucatu,
2023

Trabalho de conclusão de curso (bacharelado - Física
Médica) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de
Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: José Ricardo de Arruda Miranda

Coorientador: Guilherme Augusto Soares

Capes: 10507132

1. Biomagnetismo. 2. Liberação Controlada de Fármacos.
3. Revestimentos. 4. Comprimidos. 5. Farmacologia.

Palavras-chave: AMR; Biomagnetismo; Comprimidos
magnéticos; Forças de compressão; Revestimento.

Comissão Examinadora

Orientador: Prof. Dr. José Ricardo de Arruda Miranda
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Coorientador: Prof. Assistente Dr. Guilherme Augusto Soares
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Prof. Dr. Roberto Morato Fernandez
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Prof. Assistente Dr. Allan Felipe Fattori Alves
Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”

Botucatu, _____ de _____ de 2023

“A coisa mais incompreensível sobre o mundo é que ele é compreensível”

Albert Einstein

AGRADECIMENTOS

Aos meus pais, Cássia e Wagner, e irmã, Clara, pelo incentivo, apoio, carinho e suporte durante todo o período. Sem eles nada disso seria possível.

A Mariana, por todo o companheirismo, paciência e parceria durante todo o caminho dos últimos dois anos.

A todos os professores que encontrei durante o caminho, em especial ao meu orientador, Prof. José Ricardo de Arruda Miranda por toda ajuda e aprendizado.

A todos meus colegas de laboratório, por toda ajuda e suporte, em especial ao meu coorientador Guilherme Augusto Soares, por todo o apoio ao longo do tempo.

A meus companheiros e grandes amigos da república RadioTrepária, por todas as experiências e vivências.

A meus grandes amigos e colegas de turma Mateus Padilha e Gustavo Locatelli, por todos os momentos vividos desde o começo da graduação.

RESUMO

O desenvolvimento de formas farmacêuticas para liberação controlada de fármacos tem aumentado significativamente ao longo dos anos, com o objetivo de se obter um tratamento mais eficaz, de melhor aceitação do paciente e com a menor ingestão de fármaco possível. Dentre as possibilidades de sistemas de liberação controlada de fármacos, destacam-se as que utilizam comprimidos revestidos com polímeros pH-dependentes, como o Eudragit® E-100. Este polímero possui a propriedade de ser solúvel em pH inferior a 5, utilizado para liberação de fármacos no meio gástrico. Para que ocorra a absorção do fármaco, o comprimido precisa passar por processos que incluem a dissolução do revestimento e a desintegração do comprimido. Entre as metodologias empregadas para a avaliação desses processos, a utilização de materiais magnéticos e de técnicas capazes de detectá-los é explorada nos meios científicos e comerciais, devido à busca por técnicas de estudos farmacológicos que sejam menos invasivas e mais seguras para o paciente. Os sensores magnetorresistivos funcionam através de sua resistividade variável e diretamente proporcional ao campo magnético aplicado, o que permite aquisições magnéticas muito precisas ao tratar do comportamento de comprimidos magnéticos revestidos. Desta forma, a proposta desse trabalho consistiu em avaliar a influência de diferentes forças de compressão nos processos de dissolução do revestimento Eudragit® E-100 e desintegração dos comprimidos magnéticos, em um meio gástrico simulado com pH 1,2. Para este estudo, foram preparados os comprimidos magnéticos contendo três diferentes forças de compressão: 30kN, 50kN e 70kN. Para a realização das medidas, o sensor foi posicionado verticalmente abaixo do recipiente contendo 500mL de solução com pH 1,2 e o comprimido foi inserido no centro do sensor, ocorrendo aquisições no período padronizado de 600s. Os resultados revelaram um pequeno aumento no tempo de dissolução do revestimento (TDR) entre as forças de 30kN e 50kN e um aumento significativo entre os comprimidos com forças de 50kN e 70kN. A diferença no tempo é dada justamente pela força de compressão, a qual é diretamente proporcional ao tempo de dissolução do comprimido. Além disso, também ocorreram as mesmas relações com o tempo de desintegração dos comprimidos (TDC) e $t_{1/2}$. Assim, a utilização de sensores magnetorresistivos se mostrou eficaz na avaliação *in vitro* do comportamento de comprimidos magnéticos, apresentando uma metodologia sólida para posteriores investigações e aplicação *in vivo*.

Palavras-chave: Biomagnetismo, AMR, Revestimento, Forças de Compressão, Comprimidos Magnéticos

ABSTRACT

The development of pharmaceutical formulations for controlled drug release has increased significantly over the years, with the aim of obtaining more effective treatment, better patient acceptance, and the lowest possible drug intake. Among the possibilities of controlled drug release systems, those using pH-dependent polymer-coated tablets, such as Eudragit® E-100, stand out. This polymer has the property of being soluble in a pH lower than 5, used for drug release in the gastric medium. For drug absorption to occur, the tablet needs to go through processes that include the dissolution of the coating and the disintegration of the tablet. Among the methodologies employed for the evaluation of these processes, the use of magnetic materials and techniques capable of detecting them is explored in scientific and commercial environments, due to the search for pharmacological study techniques that are less invasive and safer for the patient. Magneto-resistive sensors work through their variable resistance, directly proportional to the applied magnetic field, which allows very precise magnetic acquisitions when dealing with coated magnetic tablets' behavior. Thus, the purpose of this study was to evaluate the influence of different compression forces on the processes of Eudragit® E-100 coating dissolution and magnetic tablet disintegration in a simulated gastric medium with pH 1.2. For this study, magnetic tablets containing three different compression forces were prepared: 30kN, 50kN, and 70kN. For the measurements, the sensor was positioned vertically below the container containing 500mL of pH 1.2 solution, and the tablet was inserted in the center of the sensor, with acquisitions occurring in the standardized period of 600s. The results revealed a slight increase in the coating dissolution time (CDT) between the 30kN and 50kN forces and a significant increase between the tablets with 50kN and 70kN forces. The difference in time is precisely given by the compression force, which is directly proportional to the tablet dissolution time. In addition, the same relationships also occurred with the tablet disintegration time (TDT) and $t_{1/2}$. Thus, the use of magneto-resistive sensors proved to be effective in the *in vitro* evaluation of the behavior of magnetic tablets, presenting a solid methodology for further investigations and *in vivo* application.

Keywords: Biomagnetism, AMR, Coating, Compression Forces, Magnetic Tablets

LISTA DE FIGURAS

Figura 1: Figura 1: (A) Comprimido magnético posicionados frontalmente. (B) Comprimido magnético posicionado lateralmente.	16
Figura 2: Figura 2: (A) Comprimido magnético revestido com Eudragit® E-100 posicionado frontalmente. (B) Comprimido magnético revestido com Eudragit® E-100 posicionado lateralmente.	17
Figura 3: Representação de um sensor AMR na ausência de campo magnético..	18
Figura 4: Representação de um sensor AMR na presença de campo magnético.....	19
Figura 5: (A) Representação da corrente elétrica em um resistor AMR na ausência de campo magnético. (B) Representação da corrente elétrica em um resistor AMR na presença de campo magnético..	19
Figura 6: Fotografia do setup de medida tirada durante uma aquisição.	20
Figura 7: Posicionamento do sensor AMR abaixo do aquário, no qual o comprimido será inserido. O sensor foi posicionado no centro do aquário..	21
Figura 8: Sinal magnético de um comprimido durante todo o período da medida, onde a seta 1 indica o momento de inserção do comprimido, o intervalo entre as setas 2 e 3 indica o TDR e o intervalo entre as setas 3 e 4 indicam o TDC..	24
Figura 9: Gráfico de barras comparando o Tempo de Dissolução do Revestimento entre as três forças de compressão utilizadas..	25
Figura 10: (A) Gráfico de barras comparando o Tempo de Desintegração dos Comprimidos entre as três forças de compressão utilizadas. (B) Gráfico de barras comparando o $t_{1/2}$ de desintegração dos comprimidos magnéticos revestidos..	25

LISTA DE TABELAS

Tabela 1: Reagentes e quantidades utilizados para criação dos comprimidos magnéticos com diferentes forças de compressão.....	16
Tabela 2: Reagentes e quantidades utilizados para dissolução do polímero pH-dependente e posterior processo de revestimento dos comprimidos magnéticos.....	16
Tabela 3: Média dos valores (em segundos) de TRD, TDC e $t_{(1/2)}$ de desintegração para cada uma das forças de compressão utilizadas.....	22
Tabela 4: Valores médios e desvio padrão da variação da magnetização entre o ponto máximo e mínimo do sinal obtido nas medidas magnéticas, para cada força de compressão.	24

ÍNDICE DE ABREVIACÕES

TGI: Trato Gastrointestinal

FFS: Forma Farmacêutica Sólida

BAC: Biosusceptometria de Corrente Alternada

MR: Magnetorresistor

AC: Corrente Alternada

DC: Corrente Contínua

AMR: Magnetorresistor Anisotrópico

TDR: Tempo de Dissolução do Revestimento

TDC: Tempo de Desintegração do Comprimido

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	13
2	OBJETIVO	15
3	MATERIAIS E MÉTODOS	16
3.1	Comprimidos Magnéticos	16
3.2	Comprimidos Magnéticos Revestidos	17
3.3	Magnetorresistor Anisotrópico (AMR)	18
3.4	Protocolo Experimental	20
3.5	Análise dos Dados	21
4	RESULTADOS	22
4.1	Comprimidos Magnéticos e Ensaio Farmacotécnicos de Controle de Qualidade	22
4.2	Processo de Revestimento dos Comprimidos Magnéticos	22
4.3	Medidas Magnéticas <i>in vitro</i>	23
4.4	Magnetização Remanente	26
5	DISCUSSÃO	26
6	CONCLUSÃO	28
7	REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	28

1. Introdução

A máxima atividade farmacológica, alinhada ao mínimo efeito adverso, são os principais objetivos pretendidos durante o tratamento de uma doença. A competitividade entre as indústrias farmacêuticas e a demanda por tratamentos mais acessíveis e eficazes vem resultando no desenvolvimento de novas metodologias para fabricação e aumento da performance das formas farmacêuticas (LI et al., 2019). O desenvolvimento de formas farmacêuticas para liberação controlada de fármacos, de maneira gradual ou imediata ao longo do trato gastrointestinal (TGI), têm sido alvo de grande interesse pois otimizam as propriedades biofarmacêuticas, farmacocinéticas e farmacodinâmicas dos fármacos, de forma a aumentar o aproveitamento de seu efeito (ALLEN JR; POPOVICH; ANSEL, 2007).

As características anatômicas e fisiológicas do TGI, e as propriedades físico-químicas dos fármacos são aspectos relevantes a serem considerados durante o desenvolvimento da formulação de sistemas de liberação do fármaco, já que estes impactam diretamente a eficácia terapêutica (DARJI et al., 2018; KOZIOLEK et al., 2016). Além disso, a escolha da via de administração tem um papel fundamental, uma vez que o fármaco precisa ter uma biodisponibilidade adequada para gerar o efeito desejado. Dentre as vias disponíveis, a via oral é a mais utilizada para administração de fármacos, por se tratar de um método normalmente mais seguro, conveniente e de menor custo (KOZAREWICZ, 2014; PEIN et al., 2014).

Em relação à administração oral de fármacos, as formas farmacêuticas sólidas (FFS), como comprimidos e cápsulas, são amplamente utilizadas devido à sua facilidade em estabelecer uma terapia mais simples para pacientes, estabilidade, grande precisão na administração de pequenas doses de fármaco, comodidade, menor custo e, principalmente, por tratar-se de uma forma de administração indolor (DEBOTTON; DAHAN, 2017; SASTRY; NYSHADHAM; FIX, 2000). Fatores precisam ser considerados ao destinar o comprimido no seu local de ação, como o processo de desintegração de comprimidos que é dependente do tempo e promove a fragmentação do comprimido em partículas capazes de serem dissolvidas e posteriormente absorvidas (MARKL; ZEITLER, 2017). Existem diversos mecanismos atrelados ao processo de desintegração, como a absorção de líquido, intumescimento, dissolução de partículas excipientes e a quebra de ligação entre as partículas. Esses mecanismos são influenciados por características do comprimido como tamanho das partículas presentes, energia de

superfície, capacidade de expansão, formulação, força de compressão na fabricação e as condições do processo (MARKL et al., 2021).

Dentre os parâmetros a força de compressão exercidas na produção determinará o grau de porosidade do comprimido, responsável por influenciar na taxa de absorção do líquido e, como consequência no processo de desintegração do comprimido. Além das características físicas do comprimido, a condição do meio o qual será exposto influencia diretamente neste processo (CORÁ et al., 2008). Sabe-se que o pH influencia diretamente a liberação e absorção de fármacos, implicando de forma significativa a biodisponibilidade desses fármacos administrados pela via oral. Fato extremamente importante na farmacocinética, uma vez que a biodisponibilidade é um processo fundamental para determinar a exposição sistêmica do fármaco administrado (SANGNIM; HUANBUTTA, 2019). Fatores como, a concentração do fármaco no fluido gastrointestinal e sua permeabilidade pela mucosa, determinam a velocidade e a extensão da absorção do fármaco administrado pela via oral (AUGUSTIJS et al., 2014). Portanto, é fundamental considerar os mecanismos e os efeitos que ocorrem no processo de liberação do fármaco sob alterações do pH, o qual influencia diretamente na extensão da absorção (MADERUELO; LANA O; ZARZUELO, 2019).

Na literatura, há várias metodologias que são utilizadas para avaliar a liberação controlada de fármacos, uma delas é a utilização de polímeros pH-dependentes para o revestimento das FFS (RONCHI et al., 2019; SCHNEIDER; KOZIOLEK; WEITSCHIES, 2019). Dentre os produtos disponíveis para realização de revestimentos de FFS, destaque para os copolímeros do ácido metacrílico, amplamente utilizados pela indústria farmacêutica. O Eudragit® E-100 (Evonik, Alemanha) é um copolímero do ácido metacrílico que apresenta características fundamentais, como gastrossolubilidade e pH-dependência, as quais sendo exploradas de forma adequada, permitem a liberação imediata do fármaco no meio gástrico. Além deste componente ser solúvel em solventes orgânicos e em meios aquosos com valores de pH até próximos de 5. O estômago humano, no estado de jejum, apresenta valores de pH entre 1,7 e 3,3. Dessa forma, o Eudragit® E-100 é solúvel nos fluidos gástricos, promovendo a liberação do fármaco (FAROOQ et al., 2017).

Atualmente existem diferentes técnicas para avaliar o processo de desintegração de comprimidos, sendo uma das principais a cintilografia γ , porém requer do uso de radiação ionizante e alta complexidade no preparo das FFS específicas. Desta forma, as técnicas

biomagnéticas vem sendo empregadas pois não demandam do uso de radiação ionizante e os traçadores magnéticos podem ser associados as FFS para melhor investigação, como a Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) (GOODMAN et al., 2010). Assim, os magnetorresistores (MR) são sensores magnetorresistivos que possuem a propriedade de alterar sua resistividade, de forma diretamente proporcional, na presença de um campo magnético AC ou DC. Podem ser fabricados por ligas de níquel-aço (permalloy), as quais apresentam grande variação de resistividade (aproximadamente 5%) (KWIATKOWSKI; TUMANSKI, 1986).

Dentre as classes, os magnetorresistores anisotrópicos (AMR) são compostos por um filme fino de mesma composição aos MR, depositado sobre um substrato de silício, padronizado como uma faixa resistiva. Seu princípio de funcionamento é baseado na resistência elétrica do filme, que pode ser modulada pela aplicação de um campo magnético na direção de sua magnetização inerente. Esses sensores MR são chamados anisotrópicos por conta de sua dependência à direção do campo magnético aplicado (LENZ, 1990; PAIXAO et al., 2010; WEITSCHIES et al., 2005). Apesar de uma gama de técnicas já consolidadas, ainda existe a necessidade de exploração e caracterização dos métodos biomagnéticos já existentes, além do desenvolvimento de novos métodos que possam agregar cada vez mais na detecção de materiais magnéticos. Desta maneira, no presente trabalho foi explorado a utilização dos sensores magnetorresistivos em aplicações de farmacomagnetografia, afim de estabelecer uma caracterização do processo de desintegração de comprimidos com diferentes características e em diferentes condições.

2. Objetivos

Este trabalho tem como objetivo explorar as propriedades de dissolução do revestimento Eudragit® E-100 e desintegração de comprimidos magnéticos, em relações à diferentes forças de compressão utilizadas na construção dos comprimidos e avaliadas por sensores magnetorresistivos anisotrópicos (AMR). A partir disso, foram estabelecidos os seguintes objetivos específicos:

- Construção e revestimento de comprimidos magnéticos com diferentes forças de compressão
- Realização de medidas *in vitro* utilizando um meio gástrico simulado, com solução ácida de pH 1.2, avaliadas pelo sensor AMR.

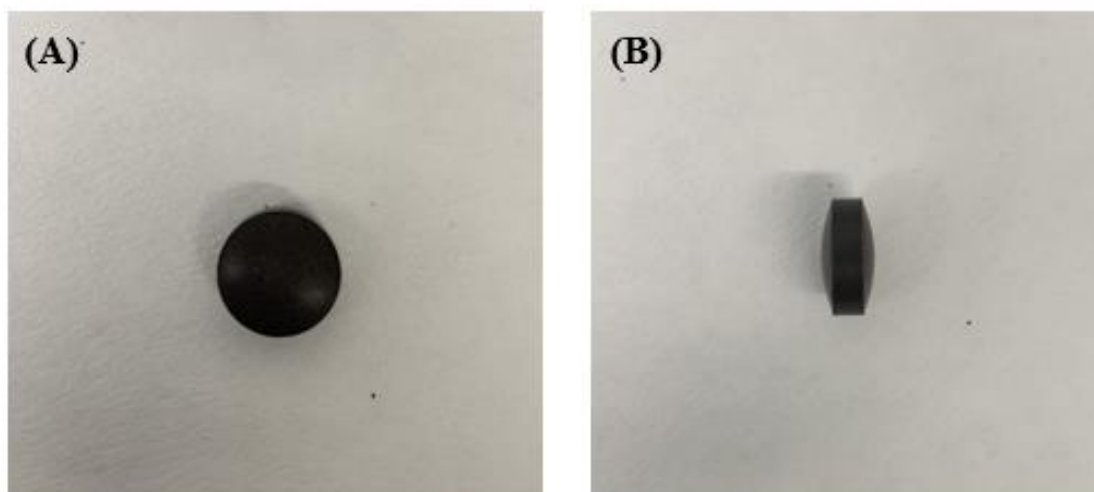
- Avaliação e determinação dos parâmetros: Tempo de Dissolução do Revestimento (TDR), Tempo de Desintegração do Comprimido (TDC) e $t_{1/2}$ de desintegração.
- Comparação dos parâmetros obtidos entre as diferentes forças de compressão utilizadas.

3. Materiais e Métodos

3.1. Comprimidos Magnéticos

Os comprimidos magnéticos foram obtidos através de compressão de excipientes e traçador magnético, contendo aproximadamente 600mg de Ferrita de Manganês ($MnZnFe_2O_3$, $75 < \phi < 90$) e excipientes totalizando 1g de massa total em sua composição. Na realização do método de compressão foi utilizado uma prensa manual MA-90 (Marconi, São Paulo) com um conjunto de matriz e punção de 12mm, com forças de compressão de 30kN, 50kN e 70kN. A ferrita de manganês em pó utilizada é um material magnético que contém a característica de marcador magnético, uma vez que possui alta susceptibilidade magnética, ou seja, possui alta resposta ao aplicar um campo magnético aplicado externamente. Os comprimidos foram submetidos a análises de características físicas, através de ensaios farmacotécnicos, para determinar peso médio e friabilidade, de acordo com os padrões estabelecidos pela Farmacopéia Brasileira.

Figura 1: (A) Comprimido magnético posicionados frontalmente. (B) Comprimido magnético posicionado lateralmente.



A Tabela 1 mostra a formulação utilizada para obtenção dos comprimidos magnéticos.

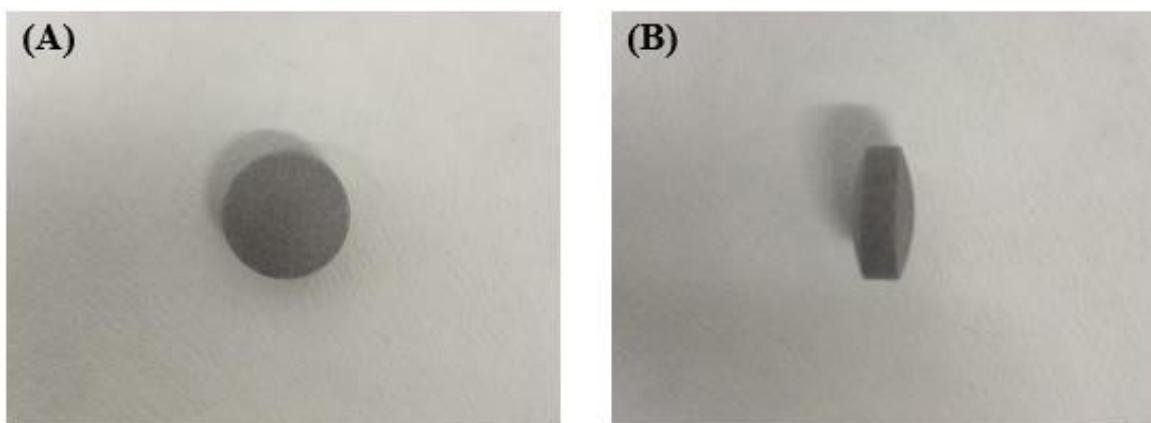
Tabela 1: Reagentes e quantidades utilizados para criação dos comprimidos magnéticos com diferentes forças de compressão.

Material	Porcentagem (%)	Massa/Dose (g)
Ferrita ($MnZnFe_2O_3$, $75 < \phi < 90$)	58	0,580
Celulose Microcristalina	32	0,320
Estearato de Magnésio	1	0,010
Aerosil®	5	0,050
Explosol	4	0,040
TOTAL	100	1,000

3.2. Comprimidos Magnéticos Revestidos

Os comprimidos foram revestidos por uma solução de polímero pH-dependente, o Eudragit® E-100, a partir da técnica de spray-drying e sob condições determinadas pelo fabricante, considerando um ganho de massa de 6%.

Figura 2: (A) Comprimido magnético revestido com Eudragit® E-100 posicionado frontalmente. (B) Comprimido magnético revestido com Eudragit® E-100 posicionado lateralmente.



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

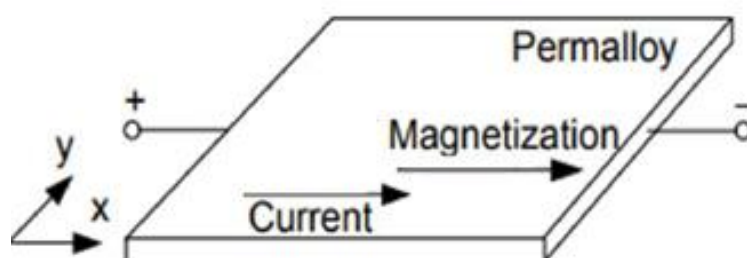
Tabela 2: Reagentes e quantidades utilizados para dissolução do polímero pH-dependente e posterior processo de revestimento dos comprimidos magnéticos.

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

3.3. Magnetorresistor Anisotrópico (AMR)

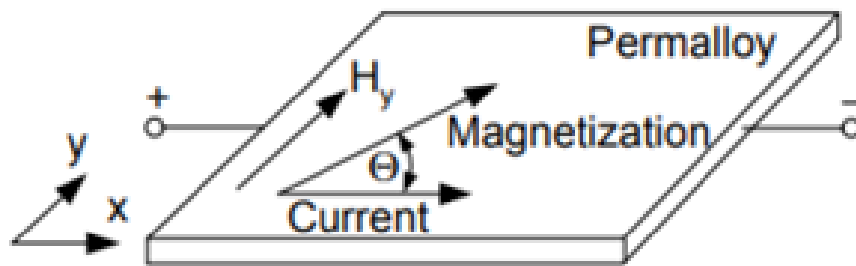
Sensores magnetorresistivos são constituídos por um filme fino de *permalloy*, um composto de níquel-ferro sobre um substrato. Quando o *permalloy* é depositado sob o substrato, utiliza-se um campo magnético para a magnetização do mesmo, e a direção de magnetização do *permalloy* é chamada vetor magnetização (representado nas figuras 3 e 4 pelo vetor *Magnetization*).

Figura 3: Representação de um sensor AMR na ausência de campo magnético.



Desse modo, os sensores AMR consistem de um eixo rígido com alta necessidade de energia de magnetização em direção ao plano do filme *permalloy* e ortogonal ao eixo rígido, indicando a direção de preferência magnética. A resistência do filme fino varia de acordo com a direção da magnetização, ou seja, o fluxo de corrente elétrica através do AMR muda quando um campo magnético externo é aplicado (Como mostrado na Figura 5).

Figura 4: Representação de um sensor AMR na presença de campo magnético.



A magnetização m tem como preferência a direção do campo magnético aplicado, a resistência R do filme *permalloy* varia de acordo com a magnetização e, conseqüentemente, atinge seu maior valor quando a magnetização é paralela a corrente I e menor quando é perpendicular. Alterando a magnetização a partir de um estado inicial consistente com o eixo anisotrópico, através da aplicação de um campo magnético externo H_x no eixo do filme, obtêm-se a maior mudança de resistência. A mudança de resistência R_x formando um ângulo ε com o eixo anisotrópico é descrita por:

$$\Delta R_x \approx \Delta R_m (h_x^2) \cos 2\varepsilon + h_x \sqrt{1 - h_x^2} \sin 2\varepsilon - \frac{1}{2} \cos 2\varepsilon \quad (1)$$

Por definição, h_x é o valor relativo do campo magnético perpendicular ao eixo anisotrópico e ΔR_m é a mudança máxima de resistência. Basicamente, sensores AMR detectam o campo magnético h_x no plano do filme fino como um resultado da diferença de resistência. No caso de um campo mensurado formar um ângulo y com o eixo do sensor, o sinal de saída deve ser proporcional ao componente do campo $H_x \cos y$. Sensores AMR detectam campos magnéticos variando entre 100pT e 100mT.

Figura 5: (A) Representação da corrente elétrica em um resistor AMR na ausência de campo magnético. (B) Representação da corrente elétrica em um resistor AMR na presença de campo magnético.

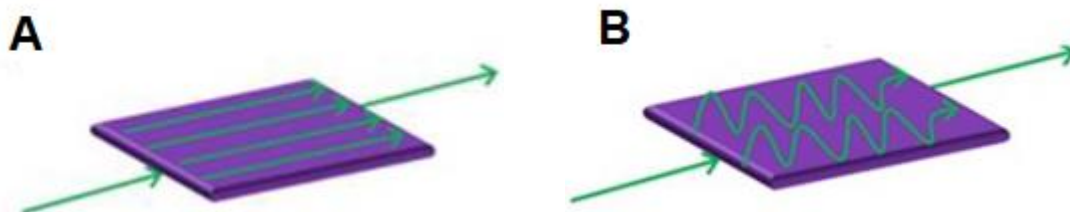
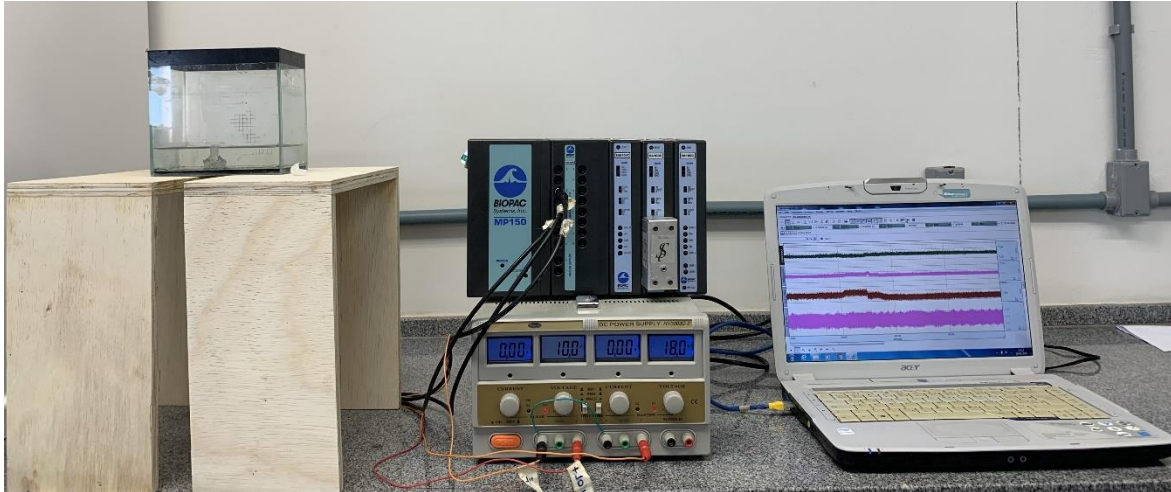


Figura 6: Fotografia do *setup* de medida tirada durante uma aquisição.



Essa tecnologia é amplamente utilizada para memorização de informações de sistemas de computadores, biosensores e identificação de padrões em cartões magnéticos. Suas aplicações são estudadas em razão da sua alta sensibilidade e sua relação sinal ruído.

3.4. Protocolo Experimental

Os processos de dissolução do revestimento e desintegração dos comprimidos magnéticos foram avaliados de forma *in vitro*, empregando o sensor magnetorresistivos anisotrópico (AMR). As medidas foram realizadas utilizando um recipiente de vidro retangular contendo 500mL de solução ácida padrão (pH 1,2), simulando o fluido intragástrico e uma guia inserida de forma centralizada no fundo do recipiente, para permitir o posicionamento correto do comprimido magnético revestido durante a inserção. O sensor AMR foi posicionado na parte de baixo do recipiente de vidro no mesmo local que a guia (Figura 7).

Figura 7: Posicionamento do sensor AMR abaixo do aquário, no qual o comprimido será inserido. O sensor foi posicionado no centro do aquário.



A aquisição dos sinais foi iniciada sem a presença do comprimido magnético revestido, o qual foi inserido após 30 segundos e a aquisição foi realizada continuamente por um tempo total de 600 segundos, com frequência de 200Hz.

3.5. Análise dos Dados

Os sinais magnéticos obtidos nas medidas *in vitro* foram filtrados através do ambiente MatLab® (Mathworks, Inc., Natick, MA, EUA). Após isso, foi utilizado o software OriginPro 2016 para quantificar e diferenciar os grupos, a partir dos seguintes parâmetros: (I) Tempo de Dissolução do Revestimento (TDR), período entre o instante que o comprimido atinge o fundo do recipiente e o início de sua desintegração; (II) Tempo de Desintegração do Comprimido (TDC), período entre o instante inicial de decaimento de sinal magnético e a estabilização desse sinal, representando o fim do processo de desintegração; (III) $t_{1/2}$ de desintegração, período necessário para que metade do comprimido tenha sido desintegrado. O nível de significância considerado foi de 5% ($p < 0,05$). Também foi utilizado o software GraphPad Prism 8 para realização de testes estatísticos de verificação de significância.

4. Resultados

4.1. Comprimidos Magnéticos e Ensaio Farmacotécnicos de Controle de Qualidade

No total, foram produzidos 180 comprimidos e cada um passou por uma inspeção visual para averiguar possíveis fissuras ou defeitos que pudessem levar a problemas no processo de revestimento. Os ensaios farmacotécnicos permitiram avaliar as características físicas relacionadas à resistência mecânica e uniformidade, aspectos relevantes na avaliação da qualidade dos comprimidos.

A massa média ($0,998\text{g} \pm 0,003\text{g}$), diâmetro médio ($12,05\text{mm} \pm 0,01\text{mm}$) e altura média ($4,89\text{mm} \pm 0,03\text{mm}$) mostraram-se dentro dos limites permitidos de variação de 5%. Apesar da simplicidade do ensaio, é de importância fundamental, já que permite garantir que o lote de comprimidos está homogêneo com relação à quantidade de excipientes nos processos de pesagem e mistura, anteriormente ao processo de compressão.

A friabilidade permite determinar a resistência dos comprimidos à abrasão e choques mecânicos leves, oriundos de transporte, sendo permitida uma variação menor que 1%. O resultado obtido mostra uma friabilidade de 0,13%, ou seja, uma perda de 0,13% de peso da amostra de 10 comprimidos após serem submetidos ao friabilômetro. Após essa aprovação, os comprimidos podem ser revestidos, já que uma friabilidade poderia prejudicar esse processo, o qual submete os comprimidos a grande abrasão, podendo levar à perda de material por atrito.

4.2. Processo de Revestimento dos Comprimidos Magnéticos

Após aprovação nos testes de controle de qualidade farmacotécnicos, foi realizado o processo de revestimento de cada lote de comprimidos, para evitar problemas de identificação conforme as forças de compressão. A solução química de revestimento a partir do polímero Eudragit® E-100 foi preparada com base nas orientações do fabricante. Ao fim do processo, os comprimidos obtiveram um ganho médio de massa de $5,81\% \pm 0,27\%$.

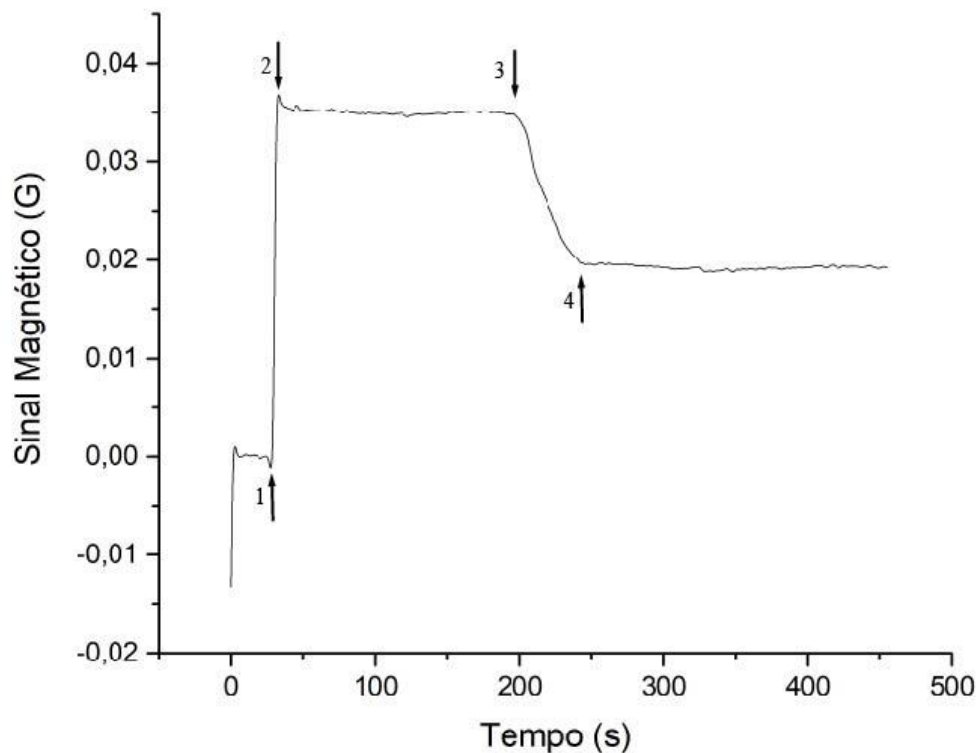
Em seguida, os comprimidos são submetidos à um teste dissolução do revestimento, o qual consiste em inserir 5 comprimidos do lote revestido em um Becker com água destilada, mantido em banho-maria a temperatura de 37°C e pH 7,0. O teste busca verificar a integridade do revestimento após 48 horas imerso em água. Após 48 horas, se o revestimento não for dissolvido e o comprimido estiver intacto, atesta-se a qualidade do revestimento, e o lote de comprimido magnético revestido é emblistado para ser armazenado em ambiente fechado para prosseguir com a pesquisa. Todos esses passos foram realizados separadamente para cada lote de comprimidos magnéticos com diferentes forças de compressão.

4.3. Medidas Magnéticas *in vitro*

Os parâmetros de Tempo de Dissolução do Revestimento (TDR) e Tempo de Desintegração do Comprimido (TDC), o último associado ao $t_{1/2}$ de desintegração são processos tempo-dependentes e podem ser quantificados com o sensor AMR a partir da adição de um marcador magnético. A ferrita em pó foi utilizada como marcador magnético por se tratar de um material ferromagnético, insolúvel e não ser absorvido pela mucosa do TGI. Diversos estudos foram realizados utilizando ferrita como marcador magnético, demonstrando que não há implicações significativas nas propriedades farmacotécnicas dos comprimidos (KUSHCHEVSKAYA, 1997).

Os sinais foram adquiridos com o sensor AMR para caracterizar, em tempo real, os processos de dissolução do revestimento e desintegração do comprimido em meio gástrico simulado, com pH 1,2. A figura 8 mostra um sinal processado com filtro passa-baixa e a seta 1 indica o momento de inserção do comprimido no meio gástrico simulado, o período entre as setas 1 e 2 indica o TDR, durante esse intervalo, o revestimento impede que o meio ácido entre em contato com o comprimido e inicie o processo de desintegração. O intervalo contendo o decaimento exponencial entre as setas 2 e 3 mostra o TDC, iniciado após a dissolução do revestimento e o comprimido entrando em contato com o meio gástrico simulado (CORÁ et al., 2006).

Figura 8: Sinal magnético de um comprimido durante todo o período da medida, onde a seta 1 indica o momento de inserção do comprimido, o intervalo entre as setas 2 e 3 indica o TDR e o intervalo entre as setas 3 e 4 indicam o TDC.



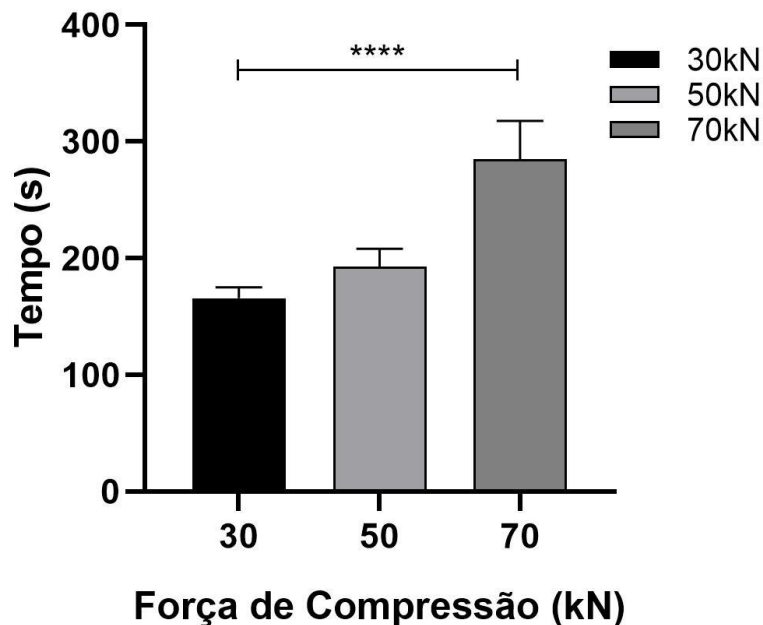
Na tabela 3 estão apresentados os valores médios para cada força de compressão, referentes ao Tempo de Dissolução do Revestimento, Tempo de Desintegração do Comprimido e $t_{1/2}$ associado à desintegração dos comprimidos magnéticos.

Tabela 3: Média dos valores (em segundos) de TRD, TDC e $t_{1/2}$ de desintegração para cada uma das forças de compressão utilizadas.

Força de Compressão	TDR (s)	TDC (s)	$t_{1/2}$ (s)
30kN	165,70	32,34	22,57
50kN	192,90	51,67	36,07
70kN	284,72	114,78	80,12

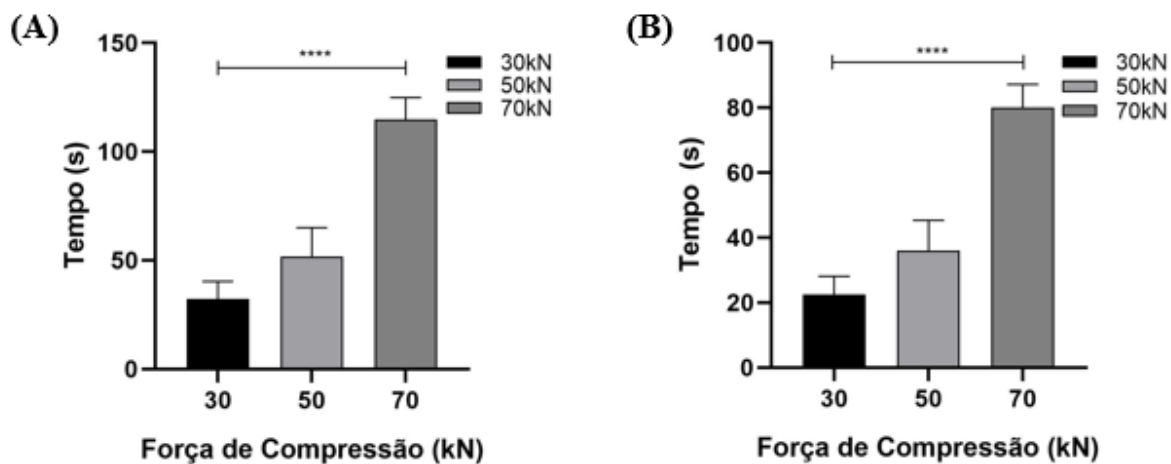
Na figura 9 compara-se graficamente os TDR entre as diferentes forças de compressão.

Figura 9: Gráfico de barras comparando o Tempo de Dissolução do Revestimento entre as três forças de compressão utilizadas.



Na figura 10, o gráfico (A) mostra o TDC para cada força de compressão utilizada na realização das medidas magnéticas. O item (B) mostra o $t_{1/2}$ de desintegração para cada força de compressão utilizada, sendo que esse parâmetro é descrito como o tempo que leva para ocorrer a desintegração de metade da massa do comprimido.

Figura 10: (A) Gráfico de barras comparando o Tempo de Desintegração dos Comprimidos entre as três forças de compressão utilizadas. (B) Gráfico de barras comparando o $t_{1/2}$ de desintegração dos comprimidos magnéticos revestidos.



4.4. Magnetização Remanente

Quando o campo magnético externo (\vec{H}) foi aplicado ao material desmagnetizado, aumentando continuamente a intensidade de (\vec{H}), alguns momentos dos domínios se alinharam com o campo externo, aumentando o valor da magnetização do material. Durante o processo de desintegração, os comprimidos perderam grande parte de sua magnetização devido consequente distribuição de material magnéticos e influência da água. Entretanto, ainda existe uma magnetização residual (\vec{B}_r) no material, chamada de magnetização remanente ou residual, como mostrado na Tabela 4.

Tabela 4: valores médios e desvio padrão da variação da magnetização entre o ponto máximo e mínimo do sinal obtido nas medidas magnéticas, para cada força de compressão.

Força de Compressão	$\Delta B_r = B_{r\text{máximo}} - B_{r\text{mínimo}}$ (G)	Desvio Padrão
30kN	0,026	0,018
50kN	0,031	0,012
70kN	0,036	0,014

Em seguida foi realizada uma análise estatística ANOVA, a qual mostrou que não há diferença estatisticamente significativa entre os dados de magnetização remanente obtidos.

5. Discussão

O interesse no desenvolvimento de formas farmacêuticas para liberação controlada de fármacos tem aumentado significativamente ao longo dos anos, buscando-se obter tratamentos mais eficazes, menos invasivos e com a menor quantidade de fármaco possível. Dentre as possibilidades de sistemas de liberação controlada de fármacos, destacam-se as que utilizam comprimidos revestidos com polímeros pH-dependentes. Esses polímeros possuem a propriedade de solubilidade em diferentes faixas de pH, possibilitando a utilização de diferentes polímeros de acordo com o local do TGI que proporcione maior biodisponibilidade para a droga utilizada. Sendo assim, comprimidos revestidos são uma das principais formas farmacêuticas para liberação controlada de fármacos.

Os resultados obtidos nas medidas magnéticas *in vitro* mostram que as diferentes forças de compressão influenciam diretamente no Tempo de Dissolução do Revestimento, uma vez que houve um aumento médio nesse parâmetro de 16,42% entre os comprimidos com 30kN e 50kN, e entre as forças de compressão de 50kN e 70kN

houve um aumento 47,60%. Goodman, *et al.* propôs que os sistemas de detecção a partir de magnetorresistores anisotrópicos são extremamente adequados para avaliação de parâmetros farmacocinéticos e comportamento de comprimidos magnéticos revestidos em sistemas gástricos simulados (GOODMAN *et al.*, 2010).

Corá, *et al.* utilizou o sistema Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) para mostrar a influência de diferentes forças de compressão no processo de desintegração de comprimidos magnéticos, com relação à parâmetros relacionados à força de desintegração e absorção de água ao longo do tempo (CORÁ *et al.*, 2008). Em nosso trabalho, utilizamos o sinal magnético obtido com o sensor AMR e a análise visual do comportamento do mesmo para determinação dos diferentes eventos ocorridos durante a medida magnética, como mostrado na Figura 10. Dessa forma, o parâmetro Tempo de Desintegração do Comprimido obteve um aumento de 59,77% entre os comprimidos contendo 30kN e 50kN de força de compressão, enquanto entre os comprimidos contendo 50kN e 70kN em sua compressão, foi obtido um aumento de 122,14%. Consequentemente, o parâmetro $t_{1/2}$ de desintegração também obteve o mesmo aumento percentual entre as forças de compressão, já que esse representa o tempo necessário para que metade do comprimido desintegre.

Os resultados mostraram que não houve diferenças no perfil de magnetização remanente. Isso indica que, independentemente da força de compressão, os comprimidos apresentaram uma magnetização residual semelhante e constante. Devido a ocorrência de alguns domínios magnéticos que desalinham enquanto outros permaneceram alinhados, não sendo influenciados pela água na constituição do comprimido. É possível relacionar esse fenômeno com a massa de material magnético presente nos comprimidos, que é a mesma para todos os lotes.

Este fato mostra que a quantidade de domínios magnéticos presentes no comprimido é diretamente proporcional à massa. No entanto, quando submetidos a um campo magnético, a força de compressão não influencia na manutenção dos domínios mais magnetizados ao longo do tempo. Assim, como um todo, os dipolos magnéticos se magnetizam igualmente independentemente da força de compressão, uma vez que utilizamos a mesma quantidade de material magnético na composição dos comprimidos e todos os lotes foram magnetizados em um gradiente de mesma intensidade (3 Tesla).

Dessa forma, assim como mostrado no trabalho de Weitchies, *et al.*, os sensores AMR se apresentam como uma técnica capaz de detectar e avaliar de forma adequada o processo de dissolução dos revestimentos, juntamente do processo de desintegração dos comprimidos magnéticos (WEITSCHIES *et al.*, 2005). Em adição, também é possível avaliar e comparar a magnetização em diferentes momentos e cenários do protocolo de medidas executado.

6. Conclusão

Neste trabalho o sistema AMR foi empregado para realização de um modelo experimental de comparação entre diferentes forças de compressão e sua influência em revestimentos e no processo de desintegração de comprimidos magnéticos. O sistema AMR foi capaz de detectar os comprimidos magnéticos revestidos com pH-dependente e traçar um perfil do seu comportamento em condição similar ao estômago. Os resultados obtidos comprovaram a hipótese inicial de que a força de compressão influencia diretamente o Tempo de Dissolução do Revestimento (TDR) e no Tempo de Desintegração do Comprimido (TDC), mostrando que quanto maior a força de compressão utilizada no comprimido, maior são o TDR e o TDC. Também foi possível observar que a magnetização remanente, ou residual não possuem diferença estatisticamente significativa entre as diferentes forças de compressão. Desta forma, a metodologia empregada e os resultados adquiridos podem auxiliar no desenvolvimento de futuras metodologias que visam aplicações e investigações *in vivo*.

7. Referências

ALLEN JR, L. V; POPOVICH, N. G.; ANSEL, H. C. Formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. p. 776–776, 2007.

AUGUSTIJNS, P. *et al.* A review of drug solubility in human intestinal fluids: implications for the prediction of oral absorption. **European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences**, v. 57, n. 1, p. 322–332, 16 jun. 2014.

CORÁ, L. A. *et al.* Gastrointestinal transit and disintegration of enteric coated magnetic tablets assessed by ac biosusceptometry. **European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences**, v. 27, n. 1, p. 1–8, jan. 2006.

CORÁ, L. A. *et al.* Influence of compression forces on tablets disintegration by AC Biosusceptometry. **European journal of pharmaceuticals and biopharmaceutics :**

official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V, v. 69, n. 1, p. 372–379, maio 2008.

DARJI, M. A. et al. Excipient Stability in Oral Solid Dosage Forms: A Review. **AAPS PharmSciTech**, v. 19, n. 1, p. 12–26, 1 jan. 2018.

DEBOTTON, N.; DAHAN, A. Applications of Polymers as Pharmaceutical Excipients in Solid Oral Dosage Forms. **Medicinal research reviews**, v. 37, n. 1, p. 52–97, 1 jan. 2017.

FAROOQ, U. 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. **Designed monomers and polymers**, v. 20, n. 1, p. 419–433, 10 maio 2017.

GOODMAN, K. et al. Assessing gastrointestinal motility and disintegration profiles of magnetic tablets by a novel magnetic imaging device and gamma scintigraphy. **European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik e.V**, v. 74, n. 1, p. 84–92, jan. 2010.

KOZAREWICZ, P. Regulatory perspectives on acceptability testing of dosage forms in children. **International journal of pharmaceutics**, v. 469, n. 2, p. 245–248, 5 ago. 2014.

KOZIOLEK, M. et al. Navigating the human gastrointestinal tract for oral drug delivery: Uncharted waters and new frontiers. **Advanced drug delivery reviews**, v. 101, p. 75–88, 1 jun. 2016.

KUSHCHEVSKAYA, N. F. Experience and information exchange: Use of ferromagnetic particles in medicine. **Powder Metallurgy and Metal Ceramics**, v. 36, n. 11–12, p. 668–672, 1997.

KWIATKOWSKI, W.; TUMANSKI, S. The permalloy magnetoresistive sensors-properties and applications. **Journal of Physics E: Scientific Instruments**, v. 19, n. 7, p. 502–515, 1986.

LENZ, J. E. A Review of Magnetic Sensors. **Proceedings of the IEEE**, v. 78, n. 6, p. 973–989, 1990.

LI, C. et al. Recent progress in drug delivery. **Acta pharmaceutica Sinica. B**, v. 9, n. 6, p. 1145–1162, 1 nov. 2019.

MADERUELO, C.; LANAO, J. M.; ZARZUELO, A. Enteric coating of oral solid dosage forms as a tool to improve drug bioavailability. **European journal of pharmaceutical sciences : official journal of the European Federation for Pharmaceutical Sciences**, v. 138, 1 out. 2019.

MARKL, D. et al. Tablet disintegration performance: Effect of compression pressure and storage conditions on surface liquid absorption and swelling kinetics. **International Journal of Pharmaceutics**, v. 601, p. 120382, 15 maio 2021.

MARKL, D.; ZEITLER, J. A. A Review of Disintegration Mechanisms and Measurement Techniques. **Pharmaceutical research**, v. 34, n. 5, p. 890–917, 1 maio 2017.

PAIXAO, F. C. et al. A novel device with 36 channels for imaging and signal acquisition of the gastrointestinal tract based on AC biosusceptometry. **Scopus**, p. 6457–6460, 1 dez. 2010.

PEIN, M. et al. Taste-masking assessment of solid oral dosage forms--a critical review. **International journal of pharmaceutics**, v. 465, n. 1–2, p. 239–254, 25 abr. 2014.

RONCHI, F. et al. Development and evaluation of an omeprazole-based delayed-release liquid oral dosage form. **International journal of pharmaceutics**, v. 567, 15 ago. 2019.

SANGNIM, T.; HUANBUTTA, K. Development and evaluation of taste-masked paracetamol chewable tablets using a polymer and/or wax dispersion technique. **Journal of Drug Delivery Science and Technology**, v. 54, p. 101361, 1 dez. 2019.

SASTRY, S. V.; NYSHADHAM, J. R.; FIX, J. A. Recent technological advances in oral drug delivery - A review. **Pharmaceutical Science and Technology Today**, v. 3, n. 4, p. 138–145, 1 abr. 2000.

SCHNEIDER, F.; KOZIOLEK, M.; WEITSCHIES, W. In Vitro and In Vivo Test Methods for the Evaluation of Gastroretentive Dosage Forms. **Pharmaceutics**, v. 11, n. 8, 1 ago. 2019.

WEITSCHIES, W. et al. 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**, v. 57, n. 8, p. 1210–1222, 15 jun. 2005.