



UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
"JÚLIO DE MESQUITA FILHO"  
Campus de Botucatu



**Gustavo Serafim Rodrigues**

**Influência de pressões e viscosidades no tempo de flutuação e na  
taxa de liberação de comprimidos magnéticos flutuantes avaliados  
por Biosusceptometria AC**

**Dissertação de mestrado**

**Botucatu-SP**

**2021**

Programa de Pós-Graduação em Farmacologia e Biotecnologia

Distrito de Rubião Júnior s/n CEP 18618-970 Cx Postal 510 Botucatu-SP Brasil

Tel (14) 3880-0780 posgraduacao@ibb.unesp.br



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA**  
**“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”**  
Campus de Botucatu

**Gustavo Serafim Rodrigues**

**Influência de pressões e viscosidades no tempo de flutuação e na  
taxa de liberação de comprimidos magnéticos flutuantes avaliados  
por Biosusceptometria AC**

Dissertação de Mestrado apresentada ao Instituto de Biociências, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Campus de Botucatu, para a obtenção do título de Mestre em Farmacologia e Biotecnologia

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

***Co-Orientador(a):*** Prof<sup>a</sup> Dr<sup>a</sup>. Priscileila Colerato Ferrari

**BOTUCATU – SP**

**2021**

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP  
BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Rodrigues, Gustavo Serafim.

Influência de pressões e viscosidades no tempo de flutuação e na taxa de liberação de comprimidos magnéticos flutuantes avaliados por Biosusceptometria AC / Gustavo Serafim Rodrigues. - Botucatu, 2021

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Instituto de Biociências de Botucatu

Orientador: José Ricardo de Arruda Miranda

Coorientador: Priscileila Colerato Ferrari

Capes: 10501002

1. Biosusceptometria de Corrente Alternada. 2. Viscosidade.  
3. Comprimidos. 4. Taxa de liberação de fármacos.

Palavras-chave: Biosusceptometria AC; Floating Lag Time; Pressão intragástrica; Sistemas gastrorretensivos; Viscosidade.

## **AGRADECIMENTOS**

Gostaria de agradecer em primeiro lugar a Deus por ter colocado em minha vida quatro pessoas maravilhosas, meus pais, Hamlet e Patrícia, e meus irmãos Beatriz e Gabriel que não mediram esforços para ajudar a alcançar todos os meus objetivos, e que deram sustentação para superar todos os obstáculos até aqui enfrentados, essa vitória não seria possível sem eles.

Meus eternos agradecimentos à minha segunda família, República Bagudos e, em especial aqueles que desde o começo estiveram juntos comigo, Pancetinha (João), Saco Murcho da Paróquia (Leonardo), Aroxina (Michael), Evagina (Caio), Sabin Cara de Magoado (Caio), Alighi (Gabriel), e todos os mais velhos da república também, sem vocês a vida não teria tanta graça. Obrigado pela amizade, apoio, festas, trabalhos, churrascos e por todas as alegrias. Formamos uma verdadeira família onde apoio, incentivo e solidariedade nunca faltaram. Levo um pouco de cada um de vocês comigo, pois o que vivemos durante esses anos sem dúvida será eterno. Agradeço também a todos do Laboratório de Biomagnetismo, em especial André Próspero (Izgueio), pela ajuda apoio infinito que foi concedido para mim, principalmente na reta final do mestrado, Saco Murcho da Paróquia, pela convivência de muitos anos, pelos puxões de orelha também, pelo apoio, incentivo e aprendizado claramente e ao Laboratório Lafar pela paciência, apoio e ajuda sempre, durante esses anos de mestrado, vocês são incríveis. O presente trabalho foi realizado com apoio da Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior - Brasil (CAPES) - Código de Financiamento 001.

Por fim gostaria de agradecer a meu orientador Professor Titular José Ricardo de Arruda Miranda pelo tempo, paciência, ajuda, pelas dúvidas esclarecidas, conselhos, puxões de orelha e pela oportunidade única de aprendizado que tive nesse tempo de mestrado.

## SUMÁRIO

<b>1. INTRODUÇÃO.....</b>	<b>13</b>
<b>2. OBJETIVOS .....</b>	<b>19</b>
<b>3. MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>20</b>
<b>3.1. Materiais.....</b>	<b>20</b>
3.1.1. Composições dos comprimidos magnéticos flutuantes.....	21
<b>3.2. Biosusceptometria de corrente alternada .....</b>	<b>21</b>
<b>3.3. Preparo das soluções meios biorrelevantes e Medida de Viscosidade das soluções biorrelevantes .....</b>	<b>23</b>
<b>3.4. Preparação da curva analítica (Padrão) de metronidazol em meio gástrico simulado e em meio biorrelevante .....</b>	<b>24</b>
<b>3.5. Avaliação da fluutuabilidade dos comprimidos magnéticos <i>in vitro</i>. .....</b>	<b>25</b>
<b>3.6. Avaliação da posição e do intumescimento dos sistemas flutuantes pelo método</b>	<b>25</b>
<b>3.7. Avaliação do Tempo de início de flutuação (FLT) e da taxa de liberação <i>in vitro</i> do fármaco em solução padrão (SFG) aplicando diferentes pressões intragástricas simuladas</b>	<b>26</b>
<b>3.8. Avaliação do tempo de início de flutuação (FLT) e da taxa de liberação <i>in vitro</i> do fármaco em solução biorrelevante variando viscosidade e pressão.....</b>	<b>28</b>
<b>3.9. Método de Análise das Curvas de Dissolução .....</b>	<b>29</b>

3.9.1. Fator de Similaridade ( $f_2$ ).....	30
3.9.2. Eficiência de dissolução (ED %).....	30
3.9.3. Modelo de Korsmeyer-Peppas .....	31
3.9.4. Modelo de Weibull.....	31
<b>3.10. Análise Estatística .....</b>	<b>32</b>
<b>4. RESULTADOS .....</b>	<b>33</b>
<b>4.1. Curva analítica (padrão) de Metronidazol em meio gástrico simulado e em meio biorrelevante.....</b>	<b>33</b>
<b>4.2. Avaliação do FLT e da taxa de liberação <i>in vitro</i> do fármaco em solução padrão aplicando diferentes pressões.....</b>	<b>34</b>
<b>4.3. Avaliação dos tempos de flutuação (FLT) e da taxa de liberação <i>in vitro</i> do fármaco em solução biorrelevante (efeito da viscosidade).....</b>	<b>37</b>
<b>4.4. Método de Análise das Curvas de Dissolução .....</b>	<b>42</b>
4.4.1. Fator de similaridade ( $f_2$ ).....	42
4.4.2. Eficiência de dissolução.....	44
4.4.3. Modelo de Korsmeyer-Peppas e Weibull para liberação de fármaco variando a viscosidade	46
4.4.4. Modelo de Korsmeyer-Peppas e Weibull para liberação de fármaco variando a pressão	48
<b>4.5. Avaliação da posição e do intumescimento dos sistemas flutuantes pelo método biomagnético automatizado.....</b>	<b>50</b>
<b>5. CONCLUSÃO.....</b>	<b>52</b>

## SUMÁRIO DE FIGURAS

**Figura 1** - Aparato desenvolvido (simulando Aparato USP II) para a realização dos experimentos de FLT e taxa de liberação do MZ em diferentes viscosidades, com controle de pressão e temperatura.

**Figura 2** - Curva de calibração analítica do metronidazol em diferentes meios gástricos biorrelevantes com diferentes viscosidades.

**Figura 3** - Taxa de liberação de Metronidazol ao longo do tempo para diferentes pressões. Inset mostra em detalhes os 60 primeiros minutos de medida, onde as setas indicam os valores médios de FLT para cada pressão.

**Figura 4** - Tempo de início de flutuação (FLT) para cada pressão avaliada em solução padrão (SFG). Letras diferentes significam diferenças estatísticas entre as pressões aplicadas com  $p < 0,05$ .

**Figura 5** - Taxa de liberação de Metronidazol ao longo do tempo para diferentes viscosidades do meio a uma pressão constante de 1 atm. Inset mostra em detalhes os 30 primeiros minutos de medida, onde as setas indicam os valores médios de FLT para cada viscosidade.

**Figura 6** - Tempo de início de flutuação (FLT) para cada viscosidade avaliada sob pressão de 1 atm. Letras diferentes significam diferenças estatísticas entre as pressões aplicadas com  $p < 0,05$ .

**Figura 7** - Taxa de liberação de Metronidazol ao longo do tempo para diferentes pressões com viscosidade 120 mPa.s. Inset mostra em detalhes os 60 primeiros minutos de medida, onde as setas indicam os valores médios de FLT para cada pressão.

## SUMÁRIO DE TABELAS

**Tabela 1** – Composição dos comprimidos magnéticos flutuantes

**Tabela 2** - Parâmetros das curvas de calibração do Metronidazol em soluções com diferentes viscosidades.

**Tabela 3** - Fator de similaridade para a comparação entre o perfil de liberação em meio de dissolução biorrelevante (solução com viscosidade de 1 mPa.s de pH 1,2) aplicando diferentes valores de pressão.

**Tabela 4** - Fator de similaridade para a comparação entre o perfil de liberação em meio de dissolução biorrelevante (solução com viscosidade de 120 mPa.s de pH 1,2) aplicando diferentes valores de pressão.

**Tabela 5** - Fator de similaridade para a comparação entre o perfil de liberação em meio de dissolução biorrelevante (solução com diferentes valores de viscosidade de pH 1,2) mantendo a pressão Atm constante.

**Tabela 6** - Eficiência de dissolução (ED%) dos perfis de liberação do Metronidazol nos experimentos realizados em meio biorrelevante, variando a pressão e mantendo a viscosidade constante (1 mPa.s).

**Tabela 7** - Eficiência de dissolução (ED%) dos perfis de liberação do Metronidazol nos experimentos realizados em meio biorrelevante, variando a viscosidade do meio e mantendo a pressão constante (atm).

**Tabela 8** - Eficiência de dissolução (ED%) dos perfis de liberação do Metronidazol nos experimentos realizados em meio biorrelevante, variando a pressão e mantendo a viscosidade constante (120 mPa.s).

**Tabela 9** - Parametros dos modelos de Korsmeyer-Peppas e Weibull para liberação do Metronidazol dos comprimidos flutuantes variando a viscosidade do meio e mantendo a pressão a 1 atm.



**Tabela 10** - Parametros dos modelos de Korsmeyer-Peppas e Weibull para liberaçãõ do Metronidazol dos comprimidos flutuantes variando a pressãõ e mantendo a viscosidade do meio biorrelevante.

## RESUMO

O desenvolvimento de formas farmacêuticas para liberação controlada de fármacos, como comprimidos, tem aumentado significativamente ao longo dos anos, com o objetivo de se obter um tratamento mais eficaz e de melhor aceitação do paciente. Os sistemas gastrorretensivos, são um tipo de liberação controlada de fármacos, que tem por principal objetivo o aumento do tempo de retenção gástrica (TRG) de formas farmacêuticas sólidas. Dentre os sistemas gastrorretensivos, os sistemas flutuantes ou sistemas controlados dinamicamente são sistemas que apresentam baixa densidade, possuem capacidade suficiente para flutuar sobre o conteúdo gástrico e permanecer flutuando no estômago sem afetar a taxa de esvaziamento gástrico por um período de tempo prolongado. Isso resulta em um aumento do tempo de retenção gástrica (TRG) e um melhor controle na concentração plasmática do fármaco liberado. O emprego de técnicas biomagnéticas, como a Biosusceptometria AC (BAC) para avaliar formas farmacêuticas flutuantes no TGI tem apresentado bons resultados ao longo do tempo. Desta maneira, a proposta deste trabalho consistiu na avaliação do tempo de início de flutuação que vem do termo em inglês (Floating Lag Time- FLT) e a taxa de liberação de comprimidos magnéticos flutuantes de sistemas gastrorretensivos flutuantes magneticamente marcados que promovam a liberação controlada do metronidazol *in vitro*, aplicando diferentes pressões e viscosidades no meio, simulando diferentes partes do estômago humano em diferentes estados prandiais. Para este estudo, foram preparadas quatro soluções, sendo uma considerada padrão com viscosidade similar à da água (1 mPa.s), e as outras com 50, 120 e 320 mPa.s. Para cada solução foram aplicadas 3 pressões diferentes (atm, 150 e 300 mmHg). Foram avaliados o início do tempo de flutuação (FLT) e a taxa de liberação do metronidazol para meio viscoso, aplicando as diferentes pressões para cada meio. O dispositivo BAC monossensor foi empregado para a avaliação em tempo real do processo de início de flutuação da FFS flutuante a partir de um escaneamento e posteriormente foi feita uma imagem magnética do mesmo. Todas os

experimentos foram realizados com as soluções com pH 1,2 e temperatura de  $37\pm 0,5$  °C. Os resultados da taxa de liberação do metronidazol e o tempo de início de flutuação (FLT) revelaram que o aumento de pressão não apresentou diferença significativa na taxa de liberação do metronidazol nos diferentes meios, porém aumentou de forma significativa o FLT dos comprimidos, principalmente aplicando a pressão de 300 mmHg. Já as diferentes viscosidades dos meios, apresentaram diferenças significativas na taxa de liberação do metronidazol e no FLT, principalmente para o meio com viscosidade de 320 mPa.s. Esses eventos ocorrem, pois com o aumento da viscosidade, se forma uma camada densa ao redor do comprimido, com isso o fluxo de fluido para o interior do comprimido ocorre de forma mais lenta, resultando no retardo de reação do fluido com o núcleo do comprimido, diminuindo a liberação do fármaco para o meio e conseqüentemente o tempo de início de flutuação (FLT).

**Palavras chave:** Biosusceptometria AC, Sistemas Gastrorretensivos, Floating *Lag Time* (FLT), Comprimidos magnéticos flutuantes, pressão intragástrica, viscosidade.

## **ABSTRACT**

The development of pharmaceutical forms for controlled release of drugs, such as pills, has increased significantly over the years, with the objective of obtaining a more effective treatment and better patient acceptance. Gastroretensive systems are a type of controlled drug release, whose main objective is to increase the gastric retention time (GRT) of solid pharmaceutical forms. Among gastroretensive systems, floating systems or dynamically controlled systems are systems that present low density, have sufficient capacity to float on the gastric contents and remain floating in the stomach without affecting the gastric emptying rate for an extended period of time. This results in an increase in gastric retention time (GRT) and better control of the plasma concentration of the released drug. The use of biomagnetic techniques, such as AC Biosusceptometry (BAC) to evaluate pharmaceutical forms floating in the TGI has shown good

results over time. Thus, the purpose of this study was to evaluate the time of onset of flotation that comes from the term in English (Floating Lag Time-FLT) and the release rate of floating magnetic tablets from magnetically marked floating gastroretentive systems that promote the controlled release of the metronidazole in vitro, applying different pressures and viscosities in the medium, simulating different parts of the human stomach in different prandial states. For this study, four solutions were prepared, one being considered standard with viscosity similar to that of water (1 mPa.s), and the others with 50, 120 and 320 mPa.s. For each solution, 3 different pressures were applied (atm, 150 and 300 mmHg). The beginning of the floating time (FLT) and the release rate of metronidazole for viscous medium were evaluated, applying the different pressures for each medium. The monosensor BAC device was used for real-time evaluation of the floating FFS start process from a scan, and subsequently a magnetic image was taken. All experiments were carried out with solutions with pH 1.2 and temperature of  $37\pm 0.5$  °C. The results of the metronidazole release rate and the time to onset of fluctuation (FLT) revealed that the pressure increase did not show a significant difference in the metronidazole release rate in different media, but it significantly increased the FLT of the tablets, mainly by applying the pressure of 300 mmHg. However, the different viscosities of the media showed significant differences in the release rate of metronidazole and FLT, especially for the media with a viscosity of 320 mPa.s. These events occur because with the increase in viscosity, a dense layer forms around the tablet, with this the flow of fluid into the tablet occurs more slowly, resulting in a delay in the reaction of the fluid with the tablet core, decreasing the drug release to the medium and consequently the fluctuation onset time (FLT).

**Keywords:** AC Biosusceptometry, Gastroretentive Systems, Floating Lag Time (FLT), Floating Lag Time (FLT), Floating magnetic tablets, intragastric pressure, viscosity.

## 1. INTRODUÇÃO

O desenvolvimento de formas farmacêuticas para liberação controlada de fármacos, como comprimidos, tem sido alvo de inúmeras investigações ao longo dos anos. 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. (1)

Os sistemas gastrorretensivos são um tipo de sistema de liberação controlada de fármacos, cujo principal objetivo é a retenção no estômago da forma farmacêutica sólida, mantendo-a retida por um período prolongado de tempo (tempo de retenção gástrica - TRG), liberando gradativamente o fármaco e, assim, controlando a sua absorção. (2) (3) (4)

Existem três principais sistemas de formas farmacêuticas gastrorretensivas: I) Sistemas expansíveis (sistemas em que o comprimido aumenta de tamanho e assim dificulta a passagem pelo o piloro); II) Sistemas de bioadesão na mucosa gástrica (sistemas que se aderem na parede estomacal); e III) Sistemas flutuantes (sistemas que são capazes de flutuar no conteúdo gástrico) (5) (6) (7) (8)

Dentre os sistemas gastrorretensivos destacam-se os flutuantes. Estes sistemas apresentam densidades inferiores à do fluido gástrico (aproximadamente  $1.004 \text{ g/cm}^3$ ) 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 (9) (10) (11). Assim, o sistema é eliminado principalmente no final do processo de esvaziamento gástrico. Isto resulta em um aumento do TRG do sistema e um melhor controle na variação da concentração plasmática do fármaco. (12)

Os sistemas flutuantes de liberação controlada podem ser classificados em sistemas efervescentes e não-efervescentes (13) (14). Os sistemas efervescentes podem ser constituídos por matriz de polímeros expansíveis ou polissacarídeos, misturados com compostos geradores de gás, como o bicarbonato de sódio e ácido cítrico ou tartárico, (15) (16), ou por matriz que contém uma camada de líquido que gaseifica à temperatura corpórea. As matrizes são preparadas de modo que, quando chegam ao estômago, o anidrido carbônico é liberado devido à acidez do conteúdo gástrico que se difunde para o interior da FFS flutuante e é incorporado no hidrocolóide gelificado. Isto causa a queda da densidade específica, o que permite um movimento em direção ao topo do líquido e causa a flutuação (17) (18)

Os excipientes mais utilizados nos sistemas flutuantes não-efervescentes são hidrocolóides gelificantes, celulose fortemente expansível, polissacarídeos e polímeros formadores de matrizes como o poliacrilato, o polimetacrilato, o policarbonato e o poliestireno. Prajapati e colaboradores (19), lançaram a hipótese de que quando este sistema entra em contato com um meio aquoso, o hidrocolóide sofre um processo de hidratação formando inicialmente um gel na sua superfície. À medida que ocorre a hidratação, o extrato hidrocolóide origina um estrato gelificado, no qual o fármaco dissolve-se internamente e difunde-se para o exterior, sendo a sua difusão controlada por esta camada de hidrocolóide gelificado. Após a sua administração por via oral, o estrato gelificado expande-se em contato com o fluido gástrico e a sua forma mantém uma integridade relativa e uma densidade aparente inferior. O ar incorporado no polímero expandido confere ao sistema a capacidade de flutuação (20) (21) (22).

Os materiais amplamente utilizados para obtenção de sistemas flutuantes são os hidrocolóides como a metilcelulose, hidroxipropilcelulose (HPC), hidroxipropilmetilcelulose (HPMC), hidroxietilcelulose e carboximetilcelulose sódica, que em contato com o fluido gástrico formam uma barreira de gel coloidal permeável à água na superfície da forma farmacêutica (24).

O TRG prolongado das formas farmacêuticas no estômago pode apresentar vários benefícios terapêuticos e biofarmacêuticos. Dentre os benefícios, estão: o prolongamento do efeito terapêutico de fármacos que agem localmente no estômago, diminuição de flutuações da concentração do fármaco no plasma, evitando níveis sub terapêuticos ou tóxicos, melhor adesão do paciente ao tratamento, redução da frequência com que se administra a forma farmacêutica, aumento da biodisponibilidade para fármacos que são absorvidos na região gástrica ou na parte proximal do intestino delgado, além de que também pode ser mais interessante no caso de fármacos com meia vida plasmática muito curta (25) (26) (27)

Vale ressaltar que esses sistemas que proporcionam um maior TRG são amplamente utilizados no tratamento de infecções por *Helicobacter pylori* que acomete principalmente o estômago. Essa bactéria tem relação direta com processos patológicos como o câncer gástrico, ou outras doenças graves relacionadas ao trato gastrointestinal (TGI), incluindo: gastrites, úlceras pépticas e duodenais, adenocarcinoma gástrico e neoplasia colorretal; o que destaca a importância de estratégias que envolvam o aumento do TRG (25) (28) (29) (30) (31)

Entretanto a eficiência dos sistemas gastrorretensivos em situação *in vivo* não é apenas influenciada por parâmetros biofarmacêuticos, mas principalmente por parâmetros relacionadas ao TGI. O maior obstáculo para os sistemas gastrorretentivos é a motilidade gástrica, principalmente no estado prandial (jejum). Este estado possui diferentes fases de atividade mecânica de contração, sendo a fase III caracterizada pela denominada ondas de

limpeza (*housekeeping waves*). Estas fases podem influenciar no tempo de permanência da forma farmacêutica sólida no estômago (32) (33) (34) (35) .

Além das alterações fisiológicas que ocorrem no estômago em condições de estado prandial e pós-prandial, pouca atenção é dada para as pressões intragástricas e para a viscosidade do meio que agem sobre os sistemas gastrorretensivos. Estudos recentes mostram que altas pressões intragástricas têm aumentado a taxa de liberação das formas farmacêuticas gastrorretensivas. Isso ocorre especialmente no caso de comprimidos de matriz polimérica e hidrogéis, que são altamente sensitivos a essas pressões, e suas taxas de liberação são determinadas através da erosão causada por essas pressões nos comprimidos, principalmente em estado pós-prandial. Como resultado dessas pressões, a taxa de liberação é aumentada significativamente, o que explica perfis irregulares da concentração da droga no plasma (36) (37) (38) (39) (40)

Além da influência da pressão intragástrica em formas farmacêuticas gastrorretensivas, outro fator que pode influenciar esses sistemas, são as diferentes viscosidades dos meios em que esses sistemas estão inseridos, como por exemplo o conteúdo gástrico no estado prandial e pós-prandial. De fato, a viscosidade do meio gástrico pode afetar o tempo de flutuação (ou até o processo de flutuação) e com isso prejudicar a taxa liberação do fármaco e/ou a própria permanência da forma farmacêutica no estômago. Desta forma, a ingestão concomitante de alimentos pode alterar a disponibilidade sistêmica de muitos medicamentos, o que pode afetar sua eficácia terapêutica (41) (42) (43) (44) (45) (46) (47) (48).

Assim, existem poucos estudos relacionados com a influência da pressão intragástrica e da viscosidade do meio na liberação do fármaco em formas farmacêuticas gastrorretensivas e poucos estudos mostram essas influencias em formas farmacêuticas flutuantes.

Considerando que as variáveis fisiológicas referentes ao TGI humano influenciam significativamente a absorção e a biodisponibilidade de fármacos administrados por via oral,



tornou-se coerente implementar métodos de análises capazes de caracterizar o comportamento de formas farmacêuticas flutuantes em situações em que esses comprimidos são expostos a diferentes situações, como por exemplo, a alteração da pressão e viscosidade do meio em que esse comprimido é exposto.

Para que se possa avaliar os sistemas gastrorretensivos *in vivo*, primeiramente é necessário avaliar tais sistemas em condições *in vitro*, criando meios de dissolução que simulem as condições fisiológicas no estômago humano. Uma das formas que é utilizada para realizar tais procedimentos, é adicionando ao meio polímeros que tenham alta capacidade de atingir diferentes viscosidades, simulando assim, diferentes alimentos ingeridos. Um desses polímeros é a hidroxietilcelulose (HEC), conhecido comercialmente como NATROSOL® ou, ainda, CELLOSIZÉ®, um polímero originado da celulose, de características não iônica, disponível em diversos graus de peso molecular, compatível com eletrólitos e que possui sensibilidade reduzida ao pH do meio. Esse polímero destaca-se pela facilidade de dispersão, facilmente obtida pela agitação em água fria. Apesar disso, a formação da estrutura do gel pode ocorrer mais rapidamente por aquecimento (49) (50) (51).

A fim de avaliar formas farmacêuticas no TGI, diversas técnicas foram propostas, a mais relevante, considerada como padrão ouro, é a Cintilografia. Essa técnica envolve a marcação da forma farmacêutica com um radionuclídeo que emite radiação gama, sendo monitorada pela Gama Câmara. Além da radiação ionizante, outras desvantagens da Cintilografia incluem a complicada preparação e o custo dos radiofármacos utilizados nessas formulações, a implementação de ambiente blindado e a impossibilidade de fornecer a localização precisa da forma farmacêutica, implicando uma série de limitações para essa técnica.

O emprego de métodos fundamentados no Biomagnetismo para monitorar de maneira não invasiva formas farmacêuticas magnéticas flutuantes, atualmente constitui uma alternativa viável para pesquisas farmacêuticas, para estudos relacionados com a fisiologia do trato

gastrointestinal (TGI), tanto em humanos quanto em animais. Essas técnicas utilizam sensores que são capazes de medir campos magnéticos resultantes da atividade elétrica, ou ainda, de materiais magnéticos que geram uma resposta devido a um campo aplicado externamente. No caso deste último, os materiais magnéticos mais utilizados são ferritas ou magnetitas, que são escolhidos por serem totalmente inertes ao indivíduo, ou seja, o organismo não absorve esses materiais, sendo eliminados via fezes. Dentre as técnicas que utilizam esses princípios, destacam-se: os Dispositivos Supercondutores de Interferência Quântica (SQUID), os Sensores Anisotrópicos Magnetoresistivos (AMR), a Ressonância Magnética (MRI) e a Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC) (52) (15) (53) (54) (55) (56) (57) (58) (59) (60) (61) (62) (63) .

Nos últimos anos nosso grupo tem aplicado extensivamente a técnica BAC como método biomagnético alternativo para o estudo de formas farmacêuticas em diversas situações. Esses estudos têm mostrado que o sistema BAC apresenta uma série de vantagens em relação às outras técnicas, o que nos incentiva a continuar aplicando o sistema neste tipo de estudo.

Sendo assim, esse trabalho visa avaliar a influência da pressão e viscosidade do meio sobre parâmetros farmacotécnicos, como o tempo de início de flutuação (FLT – do inglês *Floating Lag time*), taxa de dissolução do metronidazol de formas farmacêuticas flutuantes magneticamente marcadas. Visando estudos *in vivo*, também foram avaliados a variação da posição (processo de flutuação) e da área magnética da FFS flutuante empregando a técnica de Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC).

## 2. OBJETIVOS

Em termos gerais, o objetivo desse trabalho foi avaliar *in vitro*, a influência de diferentes pressões e viscosidades do meio, simulando diferentes condições do estômago, nos parâmetros de flutuação e dissolução do fármaco de comprimidos flutuantes magneticamente marcados empregando a técnica de Biossusceptometria de Corrente Alternada (BAC). Para tanto, os objetivos específicos foram:

- Obter sistemas flutuantes magnéticos contendo metronidazol como fármaco modelo;
- Avaliar os sistemas flutuantes *in vitro* sob diferentes condições de pressão e viscosidade do meio, simulando as alterações fisiológicas e mecânicas que ocorrem no TGI nos estados prandiais e pós-prandiais.
- Avaliar os sistemas flutuantes magnéticos *in vitro*, quanto: ao FLT, e a taxa de liberação do fármaco;
- Realizar medidas da variação da posição e da área do sistema flutuante visando validação para futuras medidas *in vivo*.

### 3. MATERIAIS E MÉTODOS

#### 3.1. Materiais

Principais matérias-primas:

- Metronidazol Padrão (Sigma Aldrich, São Paulo, Brasil)
- Metronidazol (Audaz, São Paulo, Brasil)
- Hidroxipropilmetil celulose (Methocel<sup>®</sup> E4M e K4M, Colorcon, Cotia, Brasil)
- Ferrita -  $MnZnFe_2O_3$ ; 53-75  $\mu m$  (Br4Science, Botucatu, Brasil)
- Bicarbonato de sódio (Audaz, São Paulo, Brasil)
- Polivinilpirrolidona (PVP K30, Henrifarma, São Paulo, Brasil)
- Estearato de magnésio (Henrifarma, São Paulo, Brasil)
- Celulose microcristalina (Henrifarma, São Paulo, Brasil)
- Lactose (Henrifarma, São Paulo, Brasil)
- Hidroxietilcelulose (fornecida pela Profa. Dra. Priscileila Colerato Ferrari)
- Principais equipamentos:
- Máquina de punção única (Erweka EKO<sup>TM</sup>)
- Biosusceptômetro de Corrente Alternada (BAC) monosensor/multisensor (Br4Science, Brasil)
- Balança Analítica Modelo XP 204 (Mettler Toledo, São Paulo, Brasil)
- pHmetro Seven Multi (Mettler Toledo, São Paulo, Brasil)
- Viscosímetro Bookfield RV (Solotest, São Paulo, Brasil)
- Espectrofotômetro UV - Nanodrop 2000 (ThermoFisher, Waltham, USA)

### 3.1.1. Preparo dos comprimidos magnéticos flutuantes

Comprimidos contendo 100 mg de metronidazol (MZ) (fármaco modelo) foram preparados pelo método de compressão direta com uma força de 30 kN. Os comprimidos foram preparados baseados em: polímeros formadores de uma camada gelatinosa para retardar e consequentemente controlar a liberação da droga, como hidroxipropilmetil celulose (HPMC E4M), o bicarbonato de sódio (SB) sendo utilizado como uma substância capaz de produzir gás como resultado da interação em meios ácidos e a ferrita ( $MnZnFe_2O_3$ ) como o marcador magnético. Misturas de quantidades necessárias dessas substâncias com polivinilpirrolidona (PVP K30) (0.5% w/w) como aglutinante e lactose (diluente) foram preparadas. Todos os excipientes foram misturados por um período de 10 minutos e após isso, foram lubrificados com 1% (w/w) de estearato de magnésio (MS). Foram pesados 1200 mg de cada mistura. Os comprimidos foram confeccionados de forma manual com uma máquina de punção única (Erweka, EKOTM), com a face lisa e com um diâmetro de 12 mm. A composição dos comprimidos está apresentada na Tabela 1.

Tabela 1 – Composição dos comprimidos magnéticos flutuantes

<b>Material</b>	<b>(%)</b>	<b>(mg/dose)</b>
<b>Metronidazol (MZ)</b>	8,34	100
<b>Hidroxipropilmetilcelulose (HPMC E4M)</b>	33,33	400
<b>Bicarbonato de sódio (SB)</b>	12,5	150
<b>Ferrita (<math>MnZnFe_2O_3</math> (90 &lt; 125 <math>\mu</math>m))</b>	33,33	400
<b>Polivinilpirrolidona (PVP K30)</b>	0,5	6
<b>Lactose</b>	11	132
<b>Estearato de Magnésio</b>	1	12
<b>Total</b>	100	1200

### 3.2. Biosusceptometria de corrente alternada

Este sistema trabalha como um transformador duplo de fluxo magnético composto por dois pares de bobina, no qual o par de bobinas (excitação/detecção), mais distante do material magnético, atua como referência. Ao aproximar o material magnético do par de detecção, ocorre um desbalanceamento no fluxo magnético total do sistema gradiométrico e observa-se um aumento no sinal elétrico obtido. Esse sinal elétrico pode ser medido, digitalizado e registrado online com o auxílio de um amplificador sensível à fase (*Lock-in*), uma placa analógico/digital e um computador.

Cada par de bobinas é composto por uma bobina de detecção com  $N_d$  voltas de fio e área  $A_d$  e uma bobina de excitação com  $N_e$  voltas de fio e área  $A_e$ , estando essas últimas, dispostas em uma configuração gradiométrica de primeira ordem (64) (65) (66) (67) (68) (69) (70) (71). Sendo que cada par é separado por uma linha de base, com o intuito de minimizar a interferência entre elas.

A resposta do sensor à presença de material magnético perto do sistema de medida pode ser estudada através da variação de fluxo magnético detectado,  $\Phi_d$ , através da equação 1:

Equação 1

$$\Phi_d = \frac{1}{\mu_0 I_d} \int \chi(\vec{r}) \vec{B}_a \cdot \vec{B}_d dV$$

sendo  $\mu_0$  a permissividade magnética do vácuo;  $I_d$  a corrente induzida nas bobinas detectoras;  $\chi$  a susceptibilidade do material traçador no volume;  $\vec{B}_a$  o campo magnético aplicado e, segundo o teorema da reciprocidade,  $\vec{B}_d$  é o campo recíproco da bobina detectora. Vale ressaltar que a equação 1 pode ser resolvida numericamente para qualquer geometria de amostra magnética.

Aplicando a Lei de indução de Faraday, o sinal elétrico gerado nas bobinas detectoras, proveniente da presença de um material magnético próximo ao sensor é dado por:

Equação 2

$$V = \frac{d\Phi_d}{dt} = \frac{d}{dt} \left[ \frac{1}{\mu_0 I_d} \int \chi(\vec{r}) \vec{B}_a \cdot \vec{B}_d dV \right]$$

Os monitoramentos efetuados com o sensor BAC são representados por matrizes temporais que podem ser manipuladas para se obter imagens sequenciais, provenientes de intervalos de tempo pré-definidos. Posteriormente as imagens são submetidas a ajustes e processamento digital a fim de se obter uma imagem de melhor qualidade. Diferentes arranjos instrumentais para a BAC foram propostos, sendo um desses arranjos o sistema composto por multi-sensores (Multicanal), utilizado neste trabalho. Vale ressaltar que esse sistema já foi utilizado com sucesso para caracterizar o processo de desintegração dos comprimidos *in vitro* e até no estômago humano através de imagens magnéticas. A vantagem da utilização de tal sistema se dá pela possibilidade de aquisição de dados em diversos pontos de forma simultânea e conseqüentemente a formação de imagens dinâmicas, além da aquisição *in vivo* e em tempo real.

### 3.3. Preparo dos meios biorrelevantes e medida da viscosidade

Em todos os testes foram empregadas solução ácida padrão (pH 1,2), simulando o fluido intragástrico, contendo 200 ml de água destilada e 1,6 ml de HCl 0,1 N. Essa solução foi mantida a  $37^\circ\text{C} \pm 0,5^\circ\text{C}$  por 30 minutos em banho-maria, para simular a temperatura corpórea.

Para o preparo das soluções com diferentes viscosidades, foi utilizado um béquer contendo 330 ml de água destilada em banho-maria pré-aquecido com uma temperatura de  $80^\circ\text{C}$ . Atingindo a temperatura desejada ( $80^\circ\text{C}$ ), diferentes quantidades do polímero HEC (2, 4 e 6 g) foram pesadas e adicionados na solução. Após esse procedimento, a solução foi agitada em agitador magnético com velocidade de rotação de 75 rpm durante 30 minutos, até a solução esfriar e atingir a temperatura ambiente. Posteriormente, foram adicionados mais 670 ml de água destilada, completando 1 L de solução. Essa solução foi mantida em constante agitação durante 12 horas (*over-night*). A temperatura de  $80^\circ\text{C}$  é indicada para que as partículas do

polímero sejam completamente dissolvidas. Após 12 horas foram mensurados o valor de pH das soluções.

As dispersões com diferentes proporções do polímero HEC (2, 4 e 6 %), foram analisadas em um Viscosímetro (Bookfield RV). Todas as medidas foram realizadas com as soluções a 37 °C, utilizando uma ponteira (Spindle SC4- 14) de 40 mm de diâmetro, com angulação de 1° e intervalo do spindle entre 0,1: 80 Pa.s.

A velocidade inicial de rotação foi de 1 rpm até atingir a velocidade final de 170 rpm, sendo adquiridos 20 pontos com cada ponto tendo um tempo de registro de dois minutos por velocidade de rotação. O *Shear Rate* utilizado foi entre 0,05/s – 80/ s e a análise matemática empregada foi a de Herschel Bulkley. Todas as medidas das soluções foram feitas em triplicata. Para a cada dispersão de HEC foram encontrados os seguintes valores de viscosidade do meio: 50 mPa.s, 120 mPa.s, e 320 mPa.s, respectivamente, assim simulando diferentes estados prandiais. Após serem medidas as viscosidades das soluções, os béqueres foram posicionados sobre um agitador magnético, acoplados ao pHmetro, e foram agitadas com rotação de 50 rpm. As soluções foram mantidas à temperatura constante de 37 °C ±0,5. Como cada solução obteve diferentes valores de viscosidade, devido a diferentes quantidades de HEC adicionadas em cada uma, foram adicionadas quantidades diferentes de HCL (0,1 N) até se atingir o valor de pH=1,2 em todos os meios.

### **3.4. Preparo da curva analítica de metronidazol em meio gástrico simulado e em meio biorrelevante**

Para o preparo da curva foram preparadas diferentes soluções de metronidazol com concentrações conhecidas (5, 10, 15, 20, 25, 30, 40, 50, 70, 85 e 100 µg/mL). Essas soluções foram analisadas em espectrofotometria UV com comprimento de onda de 277 nm e 320 nm, em diferentes viscosidades (1, 50, 120 e 320 mPa.s), e se obteve as curvas de calibração para cada viscosidade, as quais relacionam a absorbância da amostra em função da concentração



conhecida. Pelo método de regressão linear foi possível determinar equações de reta, e consequentemente o coeficiente angular e coeficiente linear para cada curva. Todas as soluções para o preparo das curvas tinham um pH fixado em 1,2. Para se estabelecer o comprimento de onda que foram utilizados para a análise das soluções, foram feitas varreduras em um range de 200-400 nm. Devido as diferentes viscosidades, os comprimentos de onda para adquirir a máxima absorção de metronidazol foram diferentes.

### **3.5. Avaliação da flutuabilidade dos comprimidos magnéticos *in vitro*.**

Para avaliar a flutuabilidade dos comprimidos, foi realizado um procedimento exploratório com a finalidade de se avaliar a formulação proposta em relação a sua flutuabilidade para as etapas seguintes do projeto. Após os comprimidos prontos, foram aleatoriamente escolhidos 3 comprimidos para este teste. Foi feita uma solução ácida padrão, simulando o fluido intragástrico (SFG) sem variação da viscosidade ( $\sim 1$  mPa.s). A solução continha 200 ml de água destilada e 1,6 ml de HCl (0,1N), atingindo um pH de 1,2. Essa solução foi mantida a  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$  por 30 minutos em banho-maria. Após o comprimido ser inserido neste meio, o tempo de flutuação e o tempo total de flutuação foram analisados através de inspeção visual, vislumbrando avaliação da performance dos comprimidos e sua aceitação para medidas posteriores

### **3.6. Avaliação da posição e do intumescimento dos sistemas flutuantes pelo método de Biosusceptometria de corrente alternada (BAC)**

Para a realização dos experimentos envolvendo o sistema BAC, os comprimidos foram posicionados em um recipiente específico contendo 2 litros de meio gástrico simulado (pH 1,2). As medidas magnéticas foram realizadas empregando o sensor BAC automatizado realizando o monitoramento em um *grid* de 169 pontos (13x13) desenhado na superfície superior do recipiente. Dessa forma, a cada escaneamento o sensor ocupava cada um desses 169 pontos e o

valor de voltagem na saída do sistema BAC era registrado. Esses escaneamentos foram realizados em intervalos de tempo pré-estabelecidos com duração total de 8 h. A partir desses monitoramentos foram obtidas as distribuições de campo magnético, que proporcionam a formação das respectivas imagens magnéticas do comprimido magnético flutuante.

As imagens obtidas a partir da distribuição de intensidade do campo magnético foram processadas e quantificadas seguindo protocolos desenvolvidos previamente (52) (15) (72) (73) (74) . A soma dos valores dos *pixels* contidos na imagem delimitada forneceu o valor de área das imagens magnéticas que foi utilizado para quantificar os parâmetros correspondentes aos processos analisados. As imagens foram processadas em ambiente MatLab (MathworksInc) e o movimento de flutuação na direção vertical pode ser verificado, determinando o tempo de flutuação da FFS.

### **3.7. Avaliação do tempo de início de flutuação (FLT) e da taxa de liberação *in vitro* do fármaco em solução padrão (SFG) aplicando diferentes pressões intragástricas simuladas**

Neste experimento foi utilizado um meio gástrico simulado (pH=1,2; HCL 0,1N), e aplicadas diferentes pressões, que simulam comportamento do interior do estômago, que possui um tônus gástrico oscilante e que pode variar dependendo do estado prandial e de sua complacência. Assim foram avaliados: I) o FLT, definido como o tempo necessário para que o comprimido alcance a superfície da solução após ser adicionado na solução; e II) a taxa de liberação do fármaco, determinada pela absorvância de amostras retiradas sequencialmente da solução e devidamente quantificada pela curva de calibração.

As soluções foram mantidas em banho-maria com temperatura de  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . Os ensaios foram realizados utilizando um aparato desenvolvido especificamente para este projeto, com possibilidade de controle da pressão, mostrado na Figura 1. O aparato desenvolvido foi composto por Erlenmeyer de 2 L, vedado com uma rolha e acoplado a um manômetro para o

controle da pressão e uma seringa de 1 ml, para a retirada de amostras sequenciais para o teste. A partir de estudos prévios (75) (32) (33) (61) (38) (39) , foram estabelecidos os valores de pressões avaliados que estejam no range das pressões encontradas no interior do estômago. As pressões estudadas foram a pressão atmosférica (controle – 1 atm), a pressão atm com adição de 150 mmHg, e com adição de 300 mmHg. Assim, os comprimidos foram inseridos no aparato contendo 900 mL de fluido simulador do meio gástrico sem alteração da viscosidade (~1 mPa.s), e imediatamente o sistema foi isolado. Após esse procedimento, foram aplicadas cada uma das pressões descritas acima. Durante o experimento alíquotas de 1ml da solução foram coletadas nos tempos de 0 (controle), 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos, com reposição do meio com a mesma quantidade de solução retirada.

Os ensaios foram realizados em triplicata para cada pressão aplicada. As amostras coletadas foram armazenadas em tubo (eppendorf) e mantidas em refrigerador à 20 °C até serem analisadas. As amostras foram agitadas utilizando um vórtex por 30 segundos. Após esse procedimento, a concentração de metronidazol nas amostras foi determinada através do Espectrofotômetro UV, com comprimento de onda de 277 nm.



**Figura 1** - Aparato desenvolvido para a realização dos experimentos de FLT e taxa de liberação do MZ em diferentes viscosidades, com controle de pressão e temperatura (a temperatura dos meios de dissolução foi mantida através de banho-maria).

### **3.8. Avaliação do tempo de início de flutuação (FLT) e da taxa de liberação *in vitro* do fármaco em solução biorrelevante variando viscosidade e pressão**

Neste experimento foram avaliados os mesmos parâmetros do item anterior: FLT e taxa de liberação do fármaco modelo (Metronidazol). Entretanto, este experimento foi realizado a fim de se avaliar a influência da viscosidade do meio nesses parâmetros, bem como a influência de ambas a pressão e a viscosidade ao mesmo tempo.

Para cada experimento, foram utilizados 900 ml de cada solução (pH= 1,2) e mantidas à  $37 \pm 0.5$  °C. Os meios relevantes com viscosidades de 1, 50, 120 e 320 mPa.s foram analisados

sendo o estudo dividido em duas etapas: I) os experimentos foram conduzidos a partir da inserção do comprimido magnético flutuante no aparato desenvolvido, com diferentes viscosidades, porém à pressão atmosférica (aproximadamente 1 atm). II) Foi fixado o valor de viscosidade de 120 mPa.s e foram aplicadas as diferentes pressões intragástricas simuladas (1 atm, adição de 150 e 300 mmHg). Nas duas etapas dos experimentos, o aparato desenvolvido, foi posicionado sobre um agitador magnético com uma velocidade de rotação de 75 rpm. O FLT foi determinado através de inspeção visual com auxílio de um cronômetro. Juntamente com a análise da flutuação do comprimido, foram coletadas amostras para realização dos testes de dissolução. Alíquotas de 1ml da solução nos tempos de 0 (controle), 5, 10, 15, 20, 25, 30, 45, 60, 90, 120, 150, 180, 210, 240, 300, 360, 420 e 480 minutos, com reposição do meio com a mesma quantidade de solução retirada. Mais uma vez, as amostras foram armazenadas em tudo eppendorf e refrigeradas a 20 °C até serem analisadas. A taxa de liberação do metronidazol foi analisado usando Espectrofotômetro UV com diferentes comprimentos de onda, onde as soluções de 1 e 50 mPa.s foram analisadas em 277 nm e as soluções de 120 e 320 mPa.s em 320 nm. Essa diferença nos valores dos comprimentos de onda se dá pelo fato da mudança da conformação dos grupos cromóforos da molécula do metronidazol. Esses grupos podem estar ou não ionizados dependendo do pH do meio. No caso do metronidazol, ele apresenta essa modificação da ionização dos grupos cromóforos de forma mais acentuada em meios em que o pH está mais acidificado do que em meios onde o pH está alcalino e neutro.

### **3.9. Análise dos perfis de dissolução do fármaco**

Para análise dos perfis de dissolução do fármaco nas diferentes condições estudadas foram aplicados os modelos independentes fator de similaridade ( $f_2$ ) e Eficiência de dissolução (ED) e os modelos dependentes de Korsmeyer-Peppas e de Weibull. Para a modelagem e comparação dos perfis de liberação do metronidazol foi utilizado o programa DDSolver, o qual é um programa anexado ao Microsoft Excel e o programa SigmaPlot.

### 3.9.1. Fator de Similaridade (f2)

O fator f2 é aplicado quando se deseja comparar uma medida de semelhança entre as porcentagens de fármaco dissolvidas de duas amostras (76) (77) (78) (79) . Esse fator é um logaritmo recíproco da transformação da raiz quadrada da soma do erro quadrado e indica a média da similaridade da porcentagem, e é calculado de acordo com a fórmula abaixo:

#### Equação 3

$$f2 = 50 \times \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} (R_j - T_j)^2 \right]^{-0,5} \times 100 \right\}$$

onde  $n$  é o número do tempo;  $R_t$  é o valor de dissolução da amostra referência no tempo  $t$  e  $T_t$  é o valor de dissolução da amostra teste no tempo  $t$ . Vale ressaltar que esse fator de comparação é adotado pelos guias do FDA (Food and Drug Administration, Estados Unidos) como critério de similaridade entre perfis de dissolução *in vitro*. O range de valores de f2 entre 50 a 100 é usado para definir a equivalência de dois perfis de liberação, o que significa uma diferença média de 10 % em cada tempo de amostragem. Dessa forma, quando dois perfis são idênticos,  $f2 = 100$ ; uma variação média de 10% contribuirá para um  $f2 = 50$ . Assim, se o índice se situa entre 50-100, diz-se que as amostras são similares.

No nosso estudo a amostra de referência para a análise com diferentes pressões foi com viscosidade de 120 mPa.s e para a análise com diferentes viscosidades foi com pressão de 1 atm.

### 3.9.2. Eficiência de dissolução (ED %)

Outro parâmetro utilizado para análise do perfil de dissolução é a eficiência de dissolução (ED %) (80) (79) (81) (82) . Este parâmetro também é utilizado para a comparação entre duas formulações. Para cada amostra, a eficiência de dissolução percentual é calculada como a razão percentual da área sob a curva de dissolução até o tempo  $t$ , e pela área total do retângulo

(ASCTR) definido pela ordenada (100% de dissolução) e pela abcissa. A ED foi expressa em porcentagem e pode ser definida pela seguinte equação:

#### **Equação 4**

$$ED = \frac{\int_0^t yxdt}{y_{100}x t} \times 100$$

onde,  $y$  é a porcentagem de fármaco liberado no tempo  $t$ ,  $y_{100}$  é o valor máximo de fármaco liberado no tempo total avaliado e  $t$  é o tempo.

#### **3.9.3. Modelo de Korsmeyer-Peppas**

O perfil de liberação do fármaco foi analisado pela aplicação do modelo matemático de Korsmeyer-Peppas nas curvas de dissolução. Korsmeyer e colaboradores (83) desenvolveram um modelo simples e semi-empírico que relaciona exponencialmente a liberação do fármaco com o tempo (84) (85) (86) (87) (88) (89), conforme a Equação 5.

#### **Equação 5**

$$f_t = \frac{M_t}{M_\infty} = kt^n$$

Onde  $k$  é uma constante que incorpora características estruturais e geométricas da forma farmacêutica,  $n$  é o expoente de liberação, indicativo do mecanismo de liberação do fármaco, e a função de  $t$  é  $M_t/M_\infty$  (liberação fracional do fármaco).

#### **3.9.4. Modelo de Weibull**

O perfil de liberação do fármaco também foi analisado pela aplicação do modelo matemático de Weibull nas curvas de dissolução. A equação empírica descrita por Weibull foi adaptada ao processo de dissolução/liberação. Ela pode ser aplicada com sucesso a quase todos

os tipos de curvas de dissolução e tem sido largamente utilizada nestes estudos (90) (91) (92). Este modelo é, por vezes, também conhecido como modelo de Rosin-Rammler-Sperling-Weibull (RRSW). Quando aplicado à dissolução de fármacos a partir de formas farmacêuticas, a equação de Weibull exprime a fração acumulada de fármaco,  $m$ , na solução ao fim do tempo  $t$  por:

### Equação 6

$$m = 1 - \exp \left[ - \frac{(t - T_i)^b}{a} \right]$$

onde  $a$  define a escala temporal do processo,  $T_i$  representa o intervalo de tempo antes do início do processo de dissolução ou de liberação (na maioria das vezes é igual a zero),  $b$  é o parâmetro de forma que caracteriza a curva como sendo exponencial ( $b=1$ ; Caso 1), sigmoide ( $b>1$ ; Caso 2) ou parabólica ( $b<1$ ; Caso 3). O parâmetro de forma ( $b$ ) é obtido a partir do declive da reta e o parâmetro de escala ( $a$ ) é estimado a partir do valor da ordenada ( $1/a$ ) ao tempo  $t=1$ . O parâmetro  $a$  pode ser substituído pelo tempo de dissolução ( $T_d$ ), que é definido por  $a=(T_d)b$  e é obtido a partir do gráfico como o tempo correspondente à ordenada  $-\ln(1-m)=1$ . Uma vez que  $-\ln(1-m)=1$  é equivalente a  $m=0,632$ ,  $T_d$  representa o intervalo de tempo necessário para dissolver ou liberar 63,2% do fármaco presente na forma farmacêutica. Para as formas farmacêuticas que seguem este modelo, o logaritmo da quantidade de fármaco dissolvido versus o logaritmo do tempo será linear.

### 3.10. Análise Estatística

Todas as análises estatísticas foram realizadas no software Prism Graphpad 7. Os experimentos para avaliação do tempo de início de flutuação (FLT) e da taxa de dissolução (%) para as diferentes pressões e viscosidades foram representados através de média  $\pm$  desvio padrão. Para análise da taxa de dissolução foram aplicados o Modelo de Korsmeyer-Peppas e

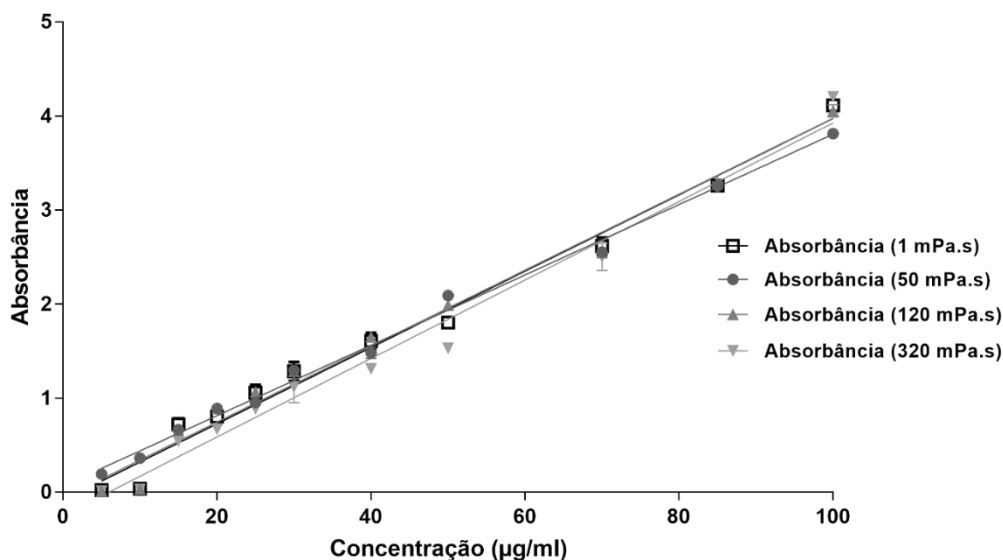


Weibull, o fator de similaridade (f2) e a eficiência de dissolução (%). Todos os resultados foram analisados estatisticamente através da análise de variância (ANOVA) e teste de múltipla comparação de Tuckey. Foram consideradas diferenças significativas quando  $p < 0.05$ .

## 4. RESULTADOS

### 4.1. Curva analítica de metronidazol em meio gástrico simulado e nos meios biorrelevantes

A Figura 2 apresenta as curvas analíticas de metronidazol obtidas nos meios gástricos biorrelevantes nas viscosidades de 1, 50, 120 e 320 mPa.s.



**Figura 2** - Curva analítica do metronidazol em diferentes meios gástricos biorrelevantes com diferentes viscosidades.

Utilizando o método de regressão linear é possível determinar as equações das retas, referentes às curvas de calibração quantificadas por espectroscopia UV, e conseqüentemente os coeficientes lineares e angulares das retas. Esses valores são utilizados para o posterior cálculo

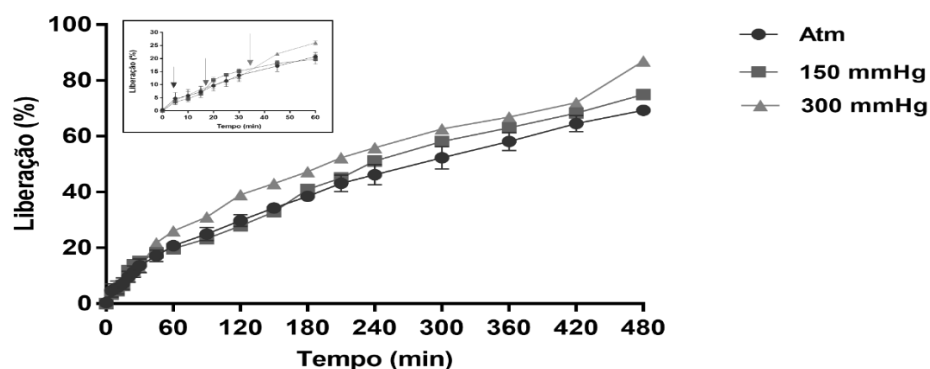
da porcentagem de metronidazol liberado dos comprimidos. A Tabela 2 apresenta os valores obtidos de coeficiente angular e linear, além do coeficiente de correlação linear ( $R^2$ ). Os parâmetros demonstram que para diferentes viscosidades, a resposta frente a concentração continua linear com alto grau de aceitação, pois  $R^2$  é próximo de 1, ressaltando o perfil linear de absorbância em função da concentração de metronidazol em todos os meios com diferentes viscosidades. Salienta-se que a viscosidade influi pouco sobre absorbância.

**Tabela 2** - Parâmetros das curvas de calibração do metronidazol em soluções com diferentes viscosidades.

<b>Viscosidade (mPa.s)</b>	<b>Coef. Angular</b>	<b>Coef. Linear</b>	<b>Coef. Correlação</b>
<b>1</b>	0,03740	0,06687	0,9944
<b>50</b>	0,04037	0,06059	0,9850
<b>120</b>	0,04173	0,24670	0,9834
<b>320</b>	0,04057	0,08310	0,9852

#### **4.2. Avaliação do FLT e da taxa de liberação *in vitro* do fármaco em solução padrão aplicando diferentes pressões**

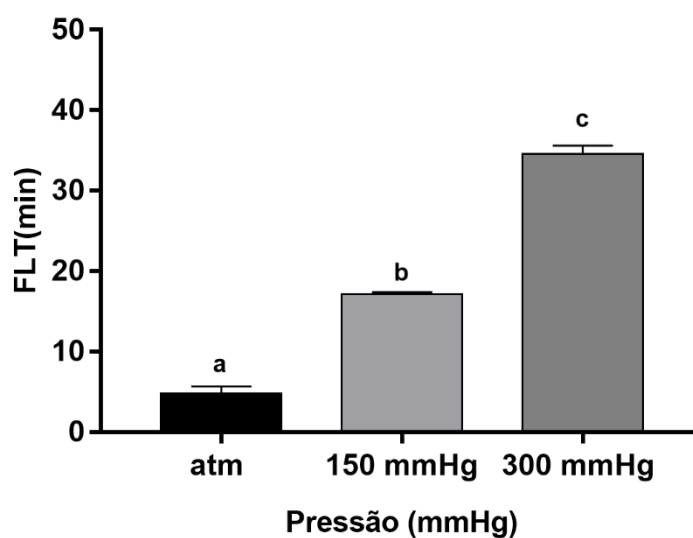
A fim de estudar o efeito da pressão isoladamente sobre a liberação do fármaco e também sobre o tempo de início de flutuação em uma solução padrão (pH 1,2, viscosidade de 1 mPa.s, mantida a 37 °C), utilizamos o aparato desenvolvido para aplicar diferentes pressões sobre o sistema (1 atm, 150 mmHg e 300 mmHg). A Figura 3 apresenta a porcentagem de fármaco liberado ao longo do tempo para diferentes pressões.



**Figura 3** - Perfil de dissolução de metronidazol dos comprimidos flutuantes ao longo do tempo para diferentes pressões. O inset mostra em detalhes os 60 primeiros minutos de medida, onde as setas indicam os valores médios de FLT para cada pressão.

Nota-se que o aumento da pressão aumenta a liberação do fármaco, onde a curva que representa a adição de 300 mmHg de pressão é a curva com maior taxa liberação ao longo do tempo, com um valor total de  $87\% \pm 0,4$  de liberação após 8 h. O inset da Figura 3 apresenta em detalhes os 60 primeiros minutos avaliados, onde as setas representam as médias dos valores de FLT obtidos para cada pressão. Vale ressaltar que até o momento não encontramos trabalhos que avaliam a influência da pressão sobre a flutuabilidade e liberação de fármaco em comprimidos flutuantes. Entretanto, estes resultados estão de acordo com os apresentados por Schneider (32) realizados com comprimidos matriciais não flutuantes.

A Figura 4 apresenta os valores das médias  $\pm$  SD de FLT obtidos para cada pressão.



**Figura 4** - Tempo de início de flutuação (FLT) dos comprimidos para cada pressão avaliada em solução padrão (SFG). Letras diferentes significam diferenças estatísticas entre as pressões aplicadas com  $p < 0,05$ .

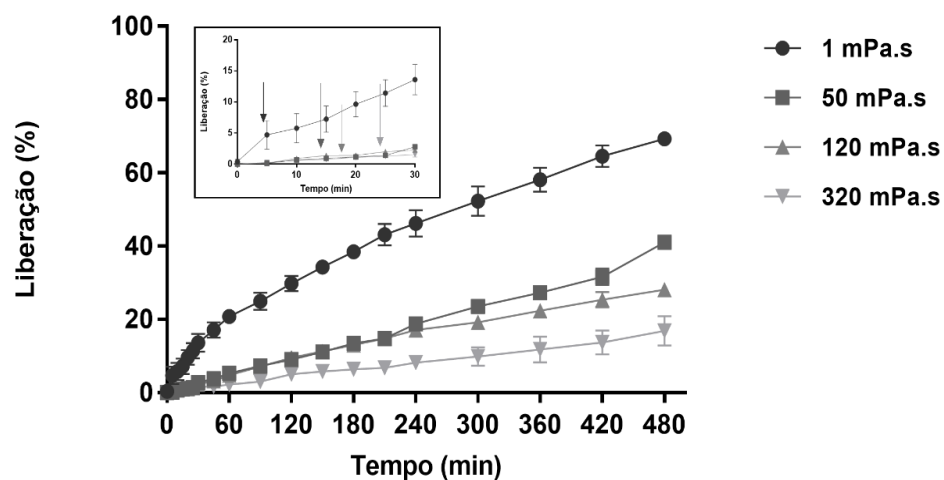
Na Figura 4 nota-se um nítido aumento do tempo de início de flutuação frente aumento da pressão, mostrando a influência da pressão no tempo que o comprimido demora para flutuar após sua inserção no meio. Este resultado é importante frente a questão de que testes *in vitro* normalmente são realizados a fim de avaliar a flutuação em condições ambiente e à pressão atmosférica. Como a variação da densidade do comprimido flutuante é muito pequena, muitas vezes os testes positivos em ambiente de 1 atm podem não representar o ambiente gástrico, no qual a pressão é em torno de 120 mmHg acima da pressão de 1 atm. Este grande aumento apresentado no tempo de início de flutuação é refletido não somente no perfil da curva de liberação (que proporciona uma maior liberação) mas principalmente e preocupantemente pode, em uma situação *in vivo* de estado prandial de jejum, proporcionar diminuição do tempo de retenção gástrica e, portanto, esvaziar o comprimido para o duodeno e perder o objetivo da FFS flutuante. Portanto, estes resultados refletem importantes e possíveis comportamento da FFS realizados *in vitro* e que reforçam situações reais (*in vivo*).

Em estudos anteriores, Schneider e coautores (2018), utilizaram o dispositivo telemérico *Smartphill*® para avaliar a pressão no ambiente gástrico em diversas situações como no estado prandial e pós-prandial. Nesses estudos foram observados os mais variados valores de pressão, de 50 a 500 mbar (32) (75) (95) (96) (97) . Sendo assim, os dados aqui apresentados são de grande valia, uma vez que os valores de pressão escolhidos estão compreendidos dentro do intervalo observado por Schneider e colaboradores em humanos. Assim, muito provavelmente, os dados aqui observados poderão ser reproduzidos em situações *in vivo*, apresentando alterações no FLT e taxa de liberação do fármaco nessas situações.

#### **4.3. Avaliação dos tempos de flutuação (FLT) e da taxa de liberação *in vitro* do fármaco em solução biorrelevante (efeito da viscosidade)**

Estes experimentos contaram com duas etapas, em que a primeira consistiu em avaliar o comprimido frente a diferentes viscosidades à pressão atmosférica, e a segunda etapa é referente ao experimento onde variou-se a pressão e manteve-se a viscosidade com um valor de 120 mPa.s (simulando o estado pós-prandial).

A Figura 5 ilustra o perfil de liberação de metronidazol do comprimido flutuante frente a diferentes viscosidades para uma pressão padrão de 1 atm (etapa 1). O *inset* apresenta em detalhes os primeiros 30 minutos de avaliação, onde as setas representam as médias de FLT obtidas no experimento.



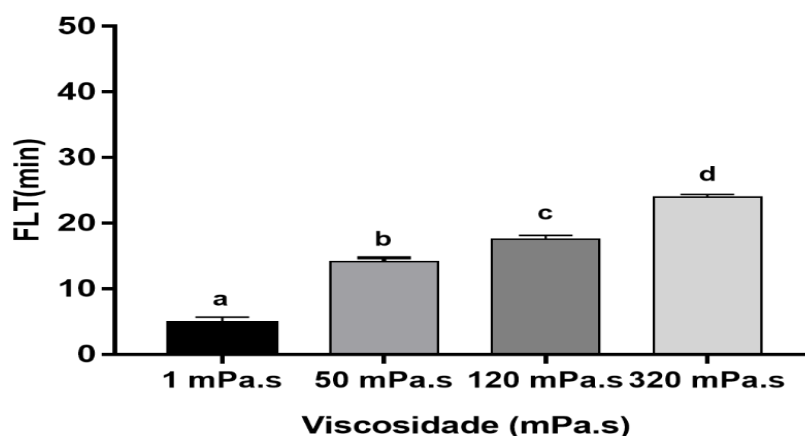
**Figura 5** - perfil de liberação de metronidazol do comprimido flutuante para diferentes viscosidades do meio a uma pressão constante de 1 atm. Insert mostra em detalhes os 30 primeiros minutos de medida, onde as setas indicam os valores médios de FLT para cada viscosidade.

Na Figura 5 nota-se que o aumento da viscosidade diminui a velocidade de liberação, e a curva que representa o perfil de liberação de metronidazol no meio com viscosidade de 320 mPa.s é a que apresenta a menor taxa de liberação, enquanto a curva que representa o meio com menor viscosidade (1 mPa.s) é a que apresenta a maior taxa de liberação. Isto representa a forte influência da viscosidade do meio sobre a liberação do fármaco. Radwan e colaboradores (98), relatam a situação semelhante às obtidas neste estudo, porém, com comprimidos matriciais não flutuantes.

A Figura 6 representa os valores de FLT obtidos frente à variação de viscosidade. Na figura 6 é possível observar que o aumento da viscosidade do meio atrasa o início de flutuação do comprimido (FLT), em que a viscosidade de 320 mPa.s é o caso onde o comprimido leva mais tempo para flutuar após sua adição no meio biorrelevante. No intervalo de 50 a 120 mPa.s, mais representativos das situações reais, nota-se um grande aumento no FLT que pode ser

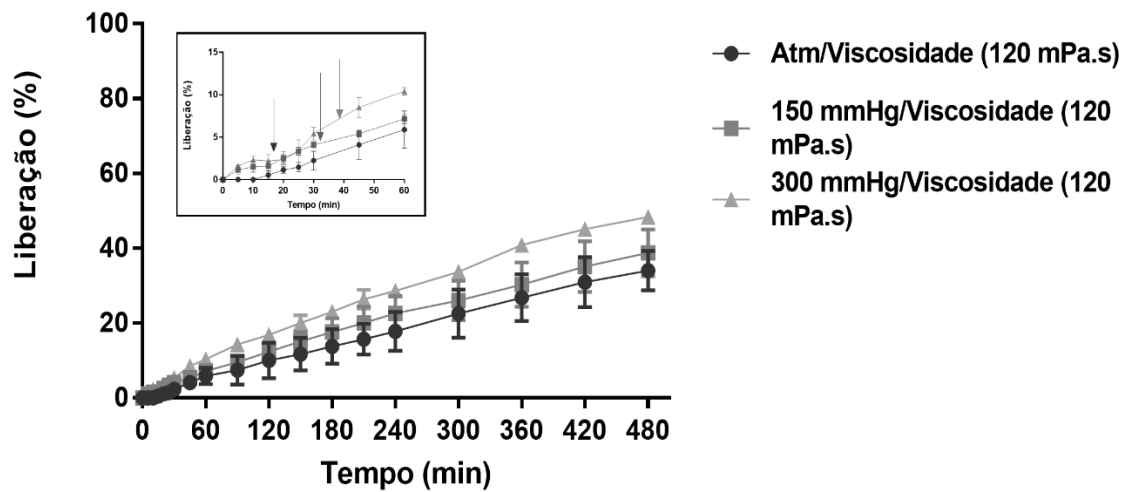
refletido, conforme comentado acima, em rápido esvaziamento do comprimido flutuante para o duodeno, impedindo de realizar sua finalidade de maior retenção e liberação prolongada.

O aumento significativo de FLT é causado ao fato de o meio mais viscoso retardar a difusão da água para o interior do comprimido o que retarda o início do intumescimento e formação do gel que reduz a densidade do comprimido. Além disso, retarda a difusão do meio gástrico ácido que reage com o bicarbonato de sódio contido no interior do comprimido, formando o gás carbônico também envolvido na flutuação. Dessa maneira, no estado pós-prandial, há uma grande variabilidade no tempo de início da flutuação do comprimido dependendo do tipo de alimentação.



**Figura 6** - Tempo de início de flutuação (FLT) para cada viscosidade avaliada sob pressão de 1 atm. Letras diferentes significam diferenças estatísticas entre as pressões aplicadas com  $p < 0,05$ .

A Figura 7 ilustra o perfil de liberação de metronidazol do comprimido flutuante frente a diferentes pressões para uma viscosidade fixa no valor de 120 mPa.s, representativa do meio gástrico em situação de alimentação líquida .

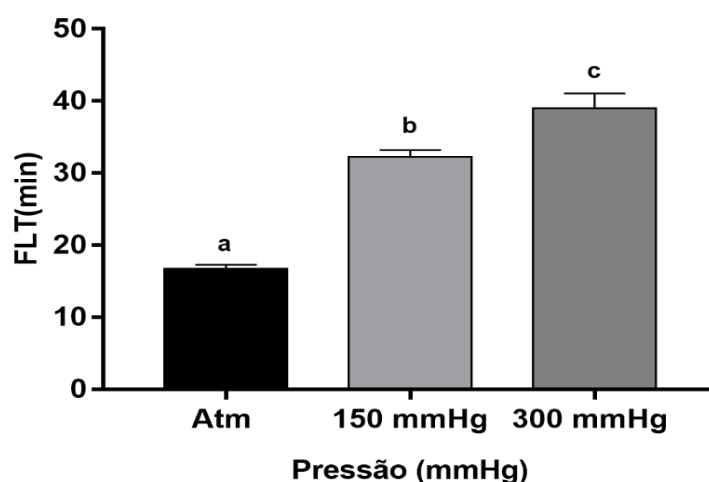


**Figura 7** - Perfil de liberação de metronidazol do comprimido flutuante para diferentes pressões com viscosidade 120 mPa.s. Inset mostra em detalhes os 60 primeiros minutos de medida, onde as setas indicam os valores médios de FLT para cada pressão.

Assim como nos dados apresentados na Figura 3 (viscosidade da água), a Figura 7 mostra que o aumento da pressão aumenta ligeiramente a liberação do fármaco, mesmo para comprimido imerso em uma solução com viscosidade de 120 mPa.s. Comparando estes dados com obtidos na Figura 3, nota-se que o aumento da viscosidade implica em uma redução da velocidade de liberação do fármaco do comprimido, mantendo o mesmo perfil em relação a pressão intragástrica, em que maiores pressões causam maiores taxas de liberação. Este resultado demonstra que a variação da viscosidade é o principal parâmetro que influencia a velocidade de liberação do fármaco do comprimido. O *inset* da Figura 7 apresenta em detalhes os 60 primeiros minutos avaliados, onde as setas representam as médias dos valores de FLT obtidos para cada pressão.

A Figura 8 representa a variação do FLT em função da pressão em uma viscosidade aumentada (120 mPa.s).





**Figura 8** - Tempo de início de flutuação (FLT) para cada pressão avaliada num meio de viscosidade de 120 mPa.s. Letras diferentes significam diferenças estatísticas entre as pressões aplicadas com  $p < 0,05$ .

É possível observar comportamento semelhante ao encontrado em viscosidade de 1 mPa.s (Figura 4) em que o tempo de flutuação aumenta frente ao aumento da pressão. Comparando os tempos obtidos nas Figura 4 e 8 nota-se que para uma mesma pressão o aumento dos tempos são diferentes frente ao aumento da viscosidade. Este comportamento é notado para todas as pressões. Em uma possível situação próxima da real (viscosidade de 120 mPa.s e pressão de 150 mmHg) têm-se um FLT em torno de 30 minutos. Para este comprimido magnético (maior peso e densidade que um comprimido não magnético) em uma situação *in vivo*, deve-se considerar a possibilidade de esvaziamento do estômago antes da flutuação.

Estudos prévios demonstraram que a viscosidade de diferentes alimentos é um parâmetro que pode afetar na absorção dos fármacos (99). Por exemplo, Eshra et al. mostrou a redução na absorção de cetoprofeno em humanos por um efeito retardador dos alimentos na dissolução e difusão do fármaco (100). (101) (102). Parojcić et al relatou taxas reduzidas de desintegração e dissolução do fármaco de comprimidos de paracetamol em soluções viscosas de HPMC K4M.

Isto foi atribuído ao baixo intumescimento da superfície do comprimido e redução da tensão de cisalhamento hidrodinâmico (41) (103). Dessa maneira quando se aumenta a viscosidade do meio, por exemplo com diferentes alimentos viscosos, se afeta profundamente a velocidade de desintegração, de dissolução e a absorção dos fármacos. Este efeito é mediado principalmente através do processo de penetração de água no sistema. No caso de matrizes flutuantes de liberação controlada, a absorção do fluído intragástrico é o passo inicial no processo de intumescimento da matriz, na liberação de gás carbônico pelo bicarbonato de sódio para a diminuição da densidade pela flutuação da mesma fatores que afetam a penetração de líquidos nos comprimidos, como a formação de uma camada viscosa em torno do comprimido, afetará sua taxa de desintegração e dissolução (104).

#### **4.4. Análise das Curvas de Dissolução**

##### **4.4.1. Fator de similaridade (f2)**

O fator f2 avalia a similaridade entre dois perfis de dissolução do fármaco, sendo que valores de f2 acima de 50 indica que não há diferença significativa entre as curvas. O fator f2 foi calculado em diferentes pressões com uma viscosidade fixa de 1 mPa.s e as curvas foram comparadas em relação a curva com pressão 1 atm e estão apresentados na Tabela 3. O valor próximo a 100 indica que os perfis de liberação das curvas analisadas são semelhantes, ou seja, não há diferença estatística entre os perfis de liberação com a variação da pressão em viscosidade de 1 mPa.s.

**Tabela 3** - Fator de similaridade para a comparação entre o perfil de liberação em meio de dissolução biorrelevante (solução com viscosidade de 1 mPa.s de pH 1,2) aplicando diferentes valores de pressão.

	<b>Atm_150 mmHg</b>	<b>Atm_300 mmHg</b>	<b>150_300 mmHg</b>
<b>f2</b>	99,95	99,80	99,92

Além da comparação entre diferentes pressões para a viscosidade de 1 mPa.s, o fator de similaridade (f2) também foi calculado para diferentes pressões e uma viscosidade do meio biorrelevante de 120 mPa.s. Todas as curvas nessas condições, foram comparadas com a curva com pressão de 1 atm. Esses dados estão apresentados na Tabela 4. Apesar da redução da quantidade de fármaco liberado com o aumento da viscosidade do meio, não há diferença significativa entre os perfis de dissolução do fármaco com a variação da pressão no meio de 120 mPa.s.

**Tabela 4** - Fator de similaridade para a comparação entre o perfil de liberação em meio de dissolução biorrelevante (solução com viscosidade de 120 mPa.s de pH 1,2) aplicando diferentes valores de pressão.

	<b>Atm_150 mmHg</b>	<b>Atm_300 mmHg</b>	<b>150_300 mmHg</b>
<b>f2</b>	76,73	54,30	63,10

A similaridade entre os perfis de dissolução em meios com diferentes viscosidades também foi analisada. Os dados referentes aos fatores de similaridade para a comparação entre o perfil de liberação de metronidazol nos meios biorrelevantes com diferentes viscosidades, mantendo a pressão constante de 1 atm e viscosidade 1 mPa.s estão apresentados na Tabela 5. Este estudo indica que os perfis de liberação do metronidazol dos comprimidos flutuantes são diferentes com o aumento da viscosidade do meio (valores de f2 menores que 50). Porém, não

há diferença significativa entre os perfis de dissolução do fármaco em meios com viscosidade acima de 50 mPa.s.

**Tabela 5** - Fator de similaridade para a comparação entre o perfil de liberação em meio de dissolução biorrelevante (solução com diferentes valores de viscosidade de pH 1,2) mantendo a pressão Atm constante.

---

	<b>1_50 mPa.s</b>	<b>1_120 mPa.s</b>	<b>1_320 mPa.s</b>	<b>50_120 mPa.s</b>	<b>50_320 mPa.s</b>	<b>120_320 mPa.s</b>
<b>f2</b>	34,20	32,13	27,41	71,02	52,81	60,30

---

#### 4.4.2. Eficiência de dissolução

A Tabela 6 apresenta os dados de eficiência de dissolução (ED %) variando-se a pressão e mantendo-se a viscosidade do meio constante no valor de 1 mPa.s. A eficiência de dissolução sugerida inicialmente por Khan e Rhodes (1975) pode ser incluída como um importante parâmetro de cinética de dissolução. Este termo pode ser definido como a área sob a curva de dissolução em um determinado intervalo de tempo. A ED% permite a comparação mais fidedigna entre dois produtos ou perfis de dissolução. Além disso, este parâmetro está relacionado com a quantidade real de fármaco que se encontra dissolvida no meio e, desta forma, pode-se ter um melhor prognóstico dos resultados *in vivo*.

Nota-se que apesar da pressão não influenciar de forma significativa o perfil de dissolução do fármaco, após 240 minutos de liberação, há uma maior ED % no meio biorrelevante de 300 mm Hg. Como a ED% é definida pela área sobre a curva até aquele tempo, auto normalizada pela área total desta medida (considerando o fármaco dissolvido no meio), ela demonstra quanto do fármaco foi liberado percentualmente em relação ao próprio comprimido.

**Tabela 6** - Eficiência de dissolução (ED%) do metronidazol nos experimentos realizados em meio biorrelevante, variando a pressão e mantendo a viscosidade constante (1 mPa.s)

	<b>Atm</b>	<b>150 mmHg</b>	<b>300 mmHg</b>
<b>ED 30</b>	1,10±0,30	1,07±0,01	0,93±0,13
<b>ED 60</b>	3,58±0,60	3,47±0,07	3,42±0,15
<b>ED 120</b>	10,83±1,36	9,83±0,22	11,10±0,08
<b>ED 240</b>	32,99±1,38	31,41±0,20	34,06±0,16

A Tabela 7 apresenta os valores de ED% para o estudo variando a viscosidade dos meios biorrelevantes e mantendo-se a pressão constante no valor de 1 atm. Também foi possível verificar que a maior ED% ocorreu no meio a 1 mPa.s, corroborando com o resultado de f2 que mostra redução da quantidade de fármaco liberada dos comprimidos flutuantes em meios mais viscosos.

**Tabela 7** - Eficiência de dissolução (ED%) do metronidazol nos experimentos realizados em meio biorrelevante, variando a viscosidade do meio e mantendo a pressão constante (atm).

	<b>1 mPa.s</b>	<b>50 mPa.s</b>	<b>120 mPa.s</b>	<b>320 mPa.s</b>
<b>ED 30</b>	1,10±0,30	0,32±0,02	0,46±0,04	0,63±0,13
<b>ED 60</b>	3,58±0,60	1,63±0,06	1,81±0,09	2,03±0,36
<b>ED 120</b>	10,83±1,36	6,52±0,36	7,53±0,39	7,226±1,28
<b>ED 240</b>	32,99±1,38	24,45±0,98	28,48±0,85	26,97±2,79

A Tabela 8 apresenta os valores de ED% para os experimentos envolvendo a variação de pressão e mantendo a viscosidade dos meios biorrelevantes no valor de 120 mPa.s. Nota-se que variando a pressão em meio viscoso há um leve aumento da quantidade de fármaco liberado do comprimido, porém estatisticamente, como mostrado pelo fator f2, não há diferença no perfil geral de liberação do metronidazol. Quando comparamos os valores da Tabela 8 com os resultados apresentados na Tabela 6 observa-se que o aumento da viscosidade provoca uma diminuição da ED% do fármaco.

**Tabela 8** - Eficiência de dissolução (ED%) do metronidazol nos experimentos realizados em meio biorrelevante, variando a pressão e mantendo a viscosidade constante (120 mPa.s).

	<b>Atm</b>	<b>150 mmHg</b>	<b>300 mmHg</b>
<b>ED 30</b>	0,37±0,01	0,63±0,27	0,60±0,07
<b>ED 60</b>	1,63±0,15	2,28±0,62	2,44±0,09
<b>ED 120</b>	6,39±0,25	8,00±1,10	8,71±0,54
<b>ED 240</b>	25,04±1,33	28,50±0,78	29,32±0,55

#### **4.4.3. Modelo de Korsmeyer-Peppas e Weibull para liberação de fármaco variando a viscosidade**

Visando avaliar o mecanismo de liberação do fármaco dos comprimidos, a partir dos perfis de dissolução, foram utilizados os modelos de Korsmeyer-Peppas e Weibull sob influência de diferentes viscosidades do meio. Os parâmetros calculados, assim como sua interpretação, estão apresentados na Tabela 9.

**Tabela 9** - Parâmetros dos modelos de Korsmeyer-Peppas e Weibull para liberação do metronidazol dos comprimidos flutuantes variando a viscosidade do meio e mantendo a pressão a 1 atm.

Amostra (mPas)	Modelo matemático						
	Korsmeyer-Peppas			Weibull			
	n	r <sup>2</sup>	K	mecanismo de transporte do fármaco	b	r <sup>2</sup>	mecanismo de transporte do fármaco
1	0,6053 (0,0059)	0,9992 (0,6008)	1,6601 (0,0552)	Transporte anômalo	0,8119 (0,0121)	0,9992 (0,5060)	Difusão Fickiana e transporte caso II
50	1,0688 (0,0332)	0,9938 (0,9493)	0,0527 (0,0102)	Transporte caso II	-	-	Não converge
120	0,8281 (0,0172)	0,9971 (0,4965)	0,1721 (0,0171)	Transporte anômalo	-	-	Não converge
320	0,9156 (0,0266)	0,9943 (0,3783)	0,0559 (0,0086)	Transporte caso II	-	-	Não converge

\* Valores apresentados como média seguidos de desvio padrão em parênteses.

Observa-se que o modelo de Weibull somente se aplica a curva de dissolução com viscosidade de 1 mPa.s, não sendo possível avaliar o mecanismo de transporte do fármaco em meios mais viscosos por esse modelo. Em meio não viscoso, a liberação do metronidazol do comprimido flutuante ocorreu por difusão e por transporte caso II. O transporte caso II indica que o fármaco é liberado pelo intumescimento do polímero (por causa da HPMC nos

comprimidos). Ocorre absorção de água pelo polímero que causa o processo de relaxamento das cadeias poliméricas, aumentando a sua mobilidade e expandindo o volume, favorecendo a saída do fármaco. O aumento da viscosidade interfere tanto no processo de difusão do fármaco quanto no processo de absorção de água pelo comprimido para posterior intumescimento. Esse fato é o responsável pela redução da quantidade de metronidazol liberado com o aumento da viscosidade, conforme apresentado previamente.

Já pelo modelo de Korsmeyer-Peppas, o mecanismo de liberação do fármaco também está relacionado com a difusão e o intumescimento do polímero, podendo estes dois processos ocorrer de forma simultânea (transporte anômalo, para 1 e 120 mPa.s) ou somente em função do intumescimento (transporte caso-II, para 50 e 320 mPa.s)

#### **4.4.4. Modelo de Korsmeyer-Peppas e Weibull para liberação fármaco variando a pressão**

Também foram utilizados os modelos de Korsmeyer-Peppas e Weibull para avaliação do mecanismo de transporte do metronidazol dos comprimidos sob influência de diferentes pressões, mantendo-se a viscosidade do meio biorrelevante constante (120 mPa.s). Os parâmetros calculados, assim como sua interpretação, estão apresentados na Tabela 10.

Segundo o modelo de Weibull, valores de  $b$  menores que 0,75 indicam difusão segundo Fick. Para valores de  $b$  entre 0,75 e 1, estão associados dois mecanismos, a difusão Fickiana e o transporte caso II (controle pelo intumescimento). Para valores maiores que 1, o transporte do fármaco se deve a um mecanismo complexo de liberação, onde vários processos, como difusão, intumescimento e erosão (degradação), podem ocorrer simultaneamente.

No modelo de Peppas, o formato geométrico da forma farmacêutica interfere, e o valor de  $n$  indica o tipo de transporte (comprimido como cilindro), sendo para  $n < 0,45$  a liberação ocorre por difusão Fickiana,  $0,45 < n < 0,85$  está associado a transporte anômalo e  $n > 0,85$  indica liberação por transporte caso II.



Os resultados também indicam que a liberação do metronidazol dos comprimidos flutuantes ocorre em função do intumescimento da matriz polimérica, não sendo influenciado pela pressão.

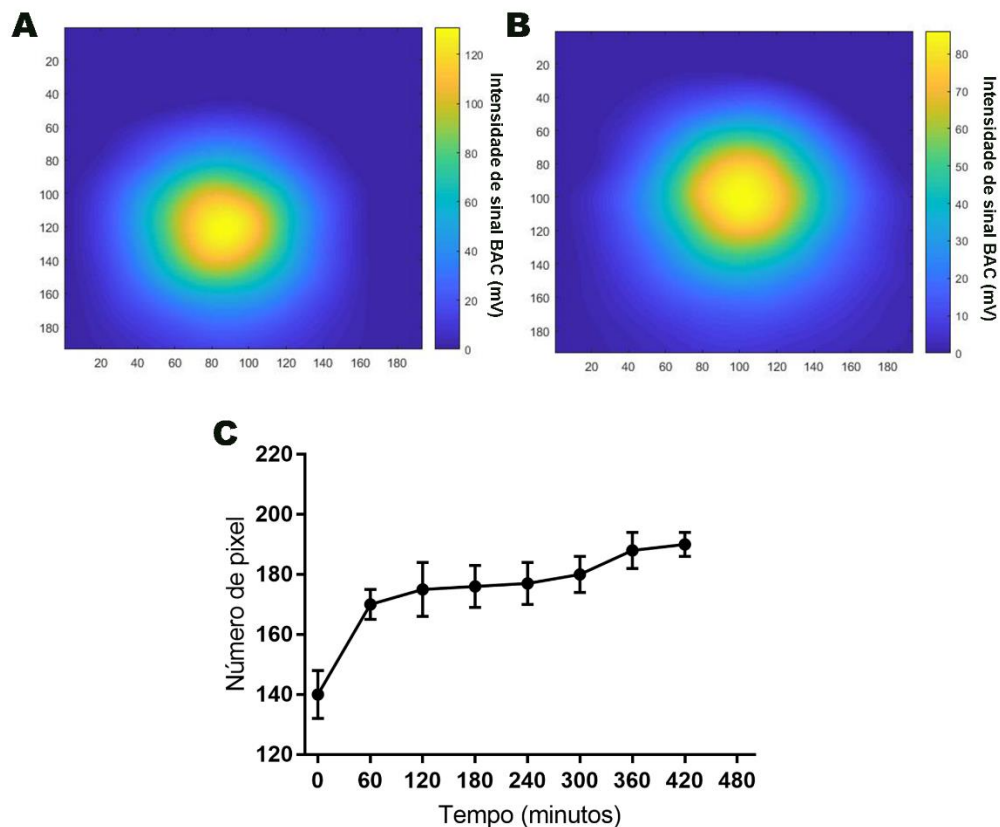
**Tabela 10** - Parâmetros dos modelos de Korsmeyer-Peppas e Weibull para liberação do metronidazol dos comprimidos flutuantes variando a pressão e mantendo a viscosidade de 120 mPa.s do meio biorrelevante.

Amostras	Modelos Matemáticos						
	Korsmeyer-Peppas				Weibull		
	N	r <sup>2</sup>	k	Mecanismo de transporte do fármaco	B	r <sup>2</sup>	Mecanismo de transporte do fármaco
1 atm	0,9326 (0,0180)	0,9976 (0,5428)	0,1093 (0,0114)	Transporte caso II	-	-	Não converge
150 mmHg	0,8219 (0,0080)	0,9993 (0,3181)	0,2434 (0,0113)	Transporte anômalo	0,9207 (0,0453)	0,9992 (0,3595)	Difusão Fickiana e transporte caso II
300 mmHg	0,7820 (0,0160)	0,9971 (0,8586)	0,3968 (0,0365)	Transporte anômalo	0,9021 (0,0915)	0,9969 (0,8813)	Difusão Fickiana e transporte caso II

\* Valores apresentados como média seguidos de desvio padrão dentro de parêntese.

#### **4.5. Avaliação da posição e do intumescimento dos sistemas flutuantes pelo método biomagnético automatizado**

A fim de avaliar o intumescimento dos comprimidos, foi realizado um experimento envolvendo o escaneamento dos comprimidos em diferentes tempos utilizando o sistema BAC. Estas medidas são importantes para aplicações *in vivo*, pois em voluntários, o método magnético de avaliação do tempo de flutuação e aumento da área é importante para realizar a denominada farmacomagnetografia (52) (105) (106). Assim, podemos avaliar a variação da área magnética, referente à variação de volume do comprimido, quantitativamente via análise de imagens. A Figura 9 mostra exemplos das imagens obtidas neste experimento e os resultados de quantificação da área magnética do comprimido ao longo do tempo. A Figura 9A apresenta a imagem referente a um comprimido logo após ser adicionado no recipiente contendo líquido (área magnética inicial – primeiro ponto do gráfico apresentado na figura 9C). A Figura 9B é a representação magnética do comprimido após ter flutuado e intumescido, ou seja, com área maior do que a inicial, 8 h após ser adicionado no líquido. A Figura 9 C apresenta gráfico de variação da área magnética quantificada das imagens obtidas.



**Figura 9** - Avaliação da área magnética dos comprimidos via sistema BAC. (A) imagem referente ao comprimido logo após ser adicionado no recipiente contendo líquido. (B) imagem referente ao comprimido 8 h após ser adicionado no recipiente. (C) Quantificação da área magnética relativa ao longo do tempo.

Na Figura 9 é possível observar a variação de área que o comprimido sofre quando absorve água, que causa o intumescimento. Esse aumento de área confirma o intumescimento do comprimido, que é o responsável pelo controle da liberação do fármaco, conforme elucidado pelos modelos matemáticos. Além disso, pode-se observar também que o comprimido muda de posição ao longo do processo, evidenciando sua flutuação. Esses dados são de grande valia e mostram o potencial da técnica BAC de avaliar o intumescimento e a flutuabilidade de comprimidos. Dessa forma, os dados sugerem a utilização do sistema BAC para estudos *in vivo*, onde os comprimidos flutuantes podem ser testados sob condições fisiológicas de pressão e viscosidade, além de estudar suas características em estados prandiais e pós-prandiais.

## 5. CONCLUSÃO

Este estudo avaliou o efeito da pressão e da viscosidade sobre comprimidos magnéticos flutuantes. A partir dos resultados obtidos, concluímos que o aumento da pressão intragástrica e da viscosidade do meio gástrico, relacionados aos parâmetros fisiológicos de motilidade e ao estado prandial respectivamente, aumentam o tempo de início de flutuação dos comprimidos, pois influenciam no processo de absorção do meio gástrico para o interior do comprimido, intumescendo o polímero hidrofílico (HPMC) e liberando gás carbônico, que são responsáveis pela flutuação. Apesar de ocorrer um ligeiro aumento na porcentagem de metronidazol liberado com aumento da pressão intragástrica, não houve diferença estatística significativa entre os perfis de liberação do fármaco aplicando pressões de 1 atm, 150 e 300 mmHg. Em relação ao parâmetro viscosidade, conclui-se que o aumento da viscosidade do meio de dissolução, que simula o meio gástrico pós-prandial, reduz a velocidade de liberação do metronidazol dos comprimidos flutuantes. Essa redução da porcentagem de fármaco liberado ocorre independente da pressão intragástrica aplicada e está relacionada ao processo de intumescimento do comprimido, que é o principal mecanismo de transporte do metronidazol nestes comprimidos flutuantes, conforme indicado pelos modelos matemáticos. Nos meios mais viscosos o intumescimento do comprimido ocorre de forma mais lenta devido a baixa velocidade de difusão da água do meio para o interior do comprimido. Finalmente, concluímos que através da BAC conseguimos visualizar o processo de intumescimento, responsável pela flutuação do comprimido e pela liberação do fármaco, sendo uma técnica promissora para análise destes parâmetros em condições *in vivo*. Assim, após a adição do comprimido no recipiente com líquido, este absorve líquido, gerando um intumescimento da matriz, além da formação de uma camada de polímero da formulação que atua como agente de contenção do gás carbônico liberado (proveniente da absorção do líquido), consequentemente fazendo com que a densidade do comprimido seja menor do que do líquido, e então que o comprimido flutue.

Os monitoramentos magnéticos efetuados com o sensor BAC são representados por matrizes temporais que são matematicamente manipuladas visando à obtenção de imagens sequenciais, provenientes de intervalos de tempo pré-definidos. Este modelo é geralmente usado para analisar a liberação de formas farmacêuticas poliméricas, quando o mecanismo de liberação não é bem conhecido ou quando possa estar envolvido mais de um tipo de liberação. Para o modelo de Weibull, quando  $0,75 < b < 1$  a liberação ocorre por difusão Fickiana associada ao Caso-II, sendo a liberação controlada pela difusão do fármaco através da matriz polimérica, segundo o gradiente de concentração do fármaco, associada ao intumescimento do polímero, que resulta no relaxamento das cadeias poliméricas

## 6. REFERÊNCIAS

1. Asnaashari S, Khoei NS, Zarrintan MH, Adibkia K, Javadzadeh Y. Preparation and evaluation of novel metronidazole sustained release and floating matrix tablets. *Pharm Dev Technol* [Internet]. agosto de 2011 [citado 1º de março de 2021];16(4):400–7. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.3109/10837451003774393>
2. 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* [Internet]. 1º de janeiro de 2017 [citado 1º de março de 2021];20(1):419–33. Disponível em: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/15685551.2017.1326702>
3. Treesinchai S, Puttipipatkachorn S, Pitaksuteepong T, Sungthongjeen S. Development of curcumin floating beads with low density materials and solubilizers. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. junho de 2019 [citado 1º de março de 2021];51:542–51. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773224719301224>

4. Neumann M, Schneider F, Koziolok M, Garbacz G, Weitschies W. A novel mechanical antrum model for the prediction of the gastroretentive potential of dosage forms. *Int J Pharm* [Internet]. setembro de 2017 [citado 1º de março de 2021];530(1–2):63–70. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517317306750>
5. Ji J, He X, Yang X-L, Du W-J, Cui C-L, Wang L, et al. The In vitro/vivo Evaluation of Prepared Gastric Floating Tablets of Berberine Hydrochloride. *AAPS PharmSciTech*. agosto de 2017;18(6):2149–56.
6. Tripathi, Thapa, Maharjan, Jeong. Current State and Future Perspectives on Gastroretentive Drug Delivery Systems. *Pharmaceutics* [Internet]. 20 de abril de 2019 [citado 1º de março de 2021];11(4):193. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/11/4/193>
7. Hwang K-M, Cho C-H, Tung N-T, Kim J-Y, Rhee Y-S, Park E-S. Release kinetics of highly porous floating tablets containing cilostazol. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. junho de 2017 [citado 1º de março de 2021];115:39–51. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641116304945>
8. Sarkar D, Nandi G, Changder A, Hudati P, Sarkar S, Ghosh LK. Sustained release gastroretentive tablet of metformin hydrochloride based on poly (acrylic acid)-grafted-gellan. *Int J Biol Macromol* [Internet]. março de 2017 [citado 1º de março de 2021];96:137–48. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0141813016314593>
9. Kim S, Hwang K-M, Park YS, Nguyen T-T, Park E-S. Preparation and evaluation of non-effervescent gastroretentive tablets containing pregabalin for once-daily administration and dose proportional pharmacokinetics. *Int J Pharm* [Internet]. outubro de 2018 [citado 1º de março de 2021];550(1–2):160–9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517318306161>
10. Thapa P, Jeong S. Effects of Formulation and Process Variables on Gastroretentive Floating Tablets with A High-Dose Soluble Drug and Experimental Design

Approach. *Pharmaceutics* [Internet]. 17 de setembro de 2018 [citado 1º de março de 2021];10(3):161. Disponível em: <http://www.mdpi.com/1999-4923/10/3/161>

11. Cvijic S, Ibric S, Parojcic J, Djuris J. An in vitro - in silico approach for the formulation and characterization of ranitidine gastroretentive delivery systems. *J Drug Deliv Sci Technol* [Internet]. junho de 2018 [citado 1º de março de 2021];45:1–10. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1773224717308249>

12. Sauzet C, Claeys-Bruno M, Nicolas M, Kister J, Piccerelle P, Prinderre P. An innovative floating gastro retentive dosage system: Formulation and in vitro evaluation. *Int J Pharm* [Internet]. agosto de 2009 [citado 1º de março de 2021];378(1–2):23–9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517309003330>

13. Diós P, Nagy S, Pál S, Pernecker T, Kocsis B, Budán F, et al. Preformulation studies and optimization of sodium alginate based floating drug delivery system for eradication of *Helicobacter pylori*. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. outubro de 2015 [citado 1º de março de 2021];96:196–206. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641115003239>

14. Nohemann L, Almeida MP de, Ferrari PC. Floating ability and drug release evaluation of gastroretentive microparticles system containing metronidazole obtained by spray drying. *Braz J Pharm Sci* [Internet]. 2017 [citado 1º de março de 2021];53(1). Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1984-82502017000100611&lng=en&tlng=en](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1984-82502017000100611&lng=en&tlng=en)

15. Ferrari PC, dos Santos Grossklauss DBB, Alvarez M, Paixão FC, Andreis U, Crispim AG, et al. A novel automated alternating current biosusceptometry method to characterization of controlled-release magnetic floating tablets of metronidazole. *Drug Dev Ind Pharm*. agosto de 2014;40(8):1123–31.

16. Eberle VA, Schoelkopf J, Gane PAC, Alles R, Huwyler J, Puchkov M. Floating gastroretentive drug delivery systems: Comparison of experimental and simulated dissolution profiles and floatation behavior. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. julho de 2014 [citado 2 de março de 2021];58:34–43. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092809871400092X>
17. Chen Y-C, Ho H-O, Liu D-Z, Siow W-S, Sheu M-T. Swelling/Floating Capability and Drug Release Characterizations of Gastroretentive Drug Delivery System Based on a Combination of Hydroxyethyl Cellulose and Sodium Carboxymethyl Cellulose. Chin W-C, organizador. *PLOS ONE* [Internet]. 24 de janeiro de 2015 [citado 2 de março de 2021];10(1):e0116914. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0116914>
18. Zhang L-P, Wang X-L, Pang Q-Q, Huang Y-P, Tang L, Chen M, et al. Solvent-responsive floating liquid crystalline-molecularly imprinted polymers for gastroretentive controlled drug release system. *Int J Pharm* [Internet]. outubro de 2017 [citado 2 de março de 2021];532(1):365–73. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517317308542>
19. Prajapati S, Patel L, Patel D. Gastric floating matrix tablets: Design and optimization using combination of polymers. *Acta Pharm* [Internet]. 1º de janeiro de 2008 [citado 2 de março de 2021];58(2). Disponível em: <https://content.sciendo.com/doi/10.2478/v10007-008-0006-3>
20. Chen Y-C, Ho H-O, Lee T-Y, Sheu M-T. Physical characterizations and sustained release profiling of gastroretentive drug delivery systems with improved floating and swelling capabilities. *Int J Pharm* [Internet]. janeiro de 2013 [citado 2 de março de 2021];441(1–2):162–9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S037851731201054X>
21. Chai X, Chai H, Wang X, Yang J, Li J, Zhao Y, et al. Fused Deposition Modeling (FDM) 3D Printed Tablets for Intragastric Floating Delivery of Domperidone. *Sci*



Rep [Internet]. dezembro de 2017 [citado 2 de março de 2021];7(1):2829. Disponível em: <http://www.nature.com/articles/s41598-017-03097-x>

22. Gong L, Sun Y, Yu M, Gao Y, Zou M, Cheng G. Development and Evaluation of Compression Coating Gastro-Floating Tablet of Alfuzosin Hydrochloride for Zero-Order Controlled Release. AAPS PharmSciTech [Internet]. outubro de 2018 [citado 2 de março de 2021];19(7):3277–86. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1208/s12249-018-1168-z>

23. 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. Eur J Pharm Sci [Internet]. março de 2019 [citado 2 de março de 2021];129:163–72. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092809871930020X>

24. Diós P, Pernecker T, Nagy S, Pál S, Dévay A. Influence of different types of low substituted hydroxypropyl cellulose on tableting, disintegration, and floating behaviour of floating drug delivery systems. Saudi Pharm J [Internet]. novembro de 2015 [citado 2 de março de 2021];23(6):658–66. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1319016414001108>

25. Abou Youssef NAH, Kassem AA, EL-Massik MAE, Boraie NA. Development of gastroretentive metronidazole floating raft system for targeting Helicobacter pylori. Int J Pharm [Internet]. maio de 2015 [citado 2 de março de 2021];486(1–2):297–305. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517315003117>

26. Shakya R, Thapa P, Saha RN. In vitro and in vivo evaluation of gastroretentive floating drug delivery system of ofloxacin. Asian J Pharm Sci [Internet]. junho de 2013 [citado 2 de março de 2021];8(3):191–8. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1818087613000263>

27. Yin L, Qin C, Chen K, Zhu C, Cao H, Zhou J, et al. Gastro-floating tablets of cephalexin: Preparation and in vitro/in vivo evaluation. *Int J Pharm* [Internet]. agosto de 2013 [citado 2 de março de 2021];452(1–2):241–8. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517313004109>
28. 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. *Int J Pharm* [Internet]. março de 2014 [citado 2 de março de 2021];463(1):10–21. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517313011289>
29. Yang L. A new intragastric delivery system for the treatment of *Helicobacter pylori* associated gastric ulcer: in vitro evaluation. *J Controlled Release* [Internet]. 22 de fevereiro de 1999 [citado 2 de março de 2021];57(3):215–22. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365998000662>
30. Reddy A, Reddy N. Development of Multiple-Unit Floating Drug Delivery System of Clarithromycin: Formulation, in vitro Dissolution by Modified Dissolution Apparatus, in vivo Radiographic Studies in Human Volunteers. *Drug Res* [Internet]. julho de 2017 [citado 2 de março de 2021];67(07):412–8. Disponível em: <http://www.thieme-connect.de/DOI/DOI?10.1055/s-0043-102952>
31. Nakagawa T, Kondo S, Sasai Y, Kuzuya M. Preparation of Floating Drug Delivery System by Plasma Technique. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* [Internet]. 2006 [citado 2 de março de 2021];54(4):514–8. Disponível em: <http://joi.jlc.jst.go.jp/JST.JSTAGE/cpb/54.514?from=CrossRef>
32. Schneider F, Hoppe M, Koziolk M, Weitschies W. Influence of Postprandial Intragastric Pressures on Drug Release from Gastroretentive Dosage Forms. *AAPS PharmSciTech*. outubro de 2018;19(7):2843–50.

33. Schneider, Koziolk, Weitschies. In Vitro and In Vivo Test Methods for the Evaluation of Gastroretentive Dosage Forms. *Pharmaceutics* [Internet]. 16 de agosto de 2019 [citado 2 de março de 2021];11(8):416. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/11/8/416>
34. Garbacz G, Golke B, Wedemeyer R-S, Axell M, Söderlind E, Abrahamsson B, et al. Comparison of dissolution profiles obtained from nifedipine extended release once a day products using different dissolution test apparatuses. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. setembro de 2009 [citado 2 de março de 2021];38(2):147–55. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098709001821>
35. Cassilly D, Kantor S, Knight LC, Maurer AH, Fisher RS, Semler J, et al. Gastric emptying of a non-digestible solid: assessment with simultaneous SmartPill pH and pressure capsule, antroduodenal manometry, gastric emptying scintigraphy: Gastric emptying of a non-digestible capsule. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. 13 de janeiro de 2008 [citado 2 de março de 2021];20(4):311–9. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2982.2007.01061.x>
36. 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. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. junho de 2014 [citado 2 de março de 2021];57:250–6. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098713003588>
37. Koziolk M, Garbacz G, Neumann M, Weitschies W. Simulating the Postprandial Stomach: Biorelevant Test Methods for the Estimation of Intragastric Drug Dissolution. *Mol Pharm* [Internet]. 3 de junho de 2013 [citado 2 de março de 2021];10(6):2211–21. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/mp300607e>
38. Schneider F, Beeck R, Hoppe M, Koziolk M, Weitschies W. In vitro simulation of realistic gastric pressure profiles. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. setembro de 2017

[citado 2 de março de 2021];107:71–7. Disponível em:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098717303986>

39. Koziol M, Schneider F, Grimm M, Modeß C, Seekamp A, Roustom T, et al. Intragastric pH and pressure profiles after intake of the high-caloric, high-fat meal as used for food effect studies. *J Controlled Release* [Internet]. dezembro de 2015 [citado 2 de março de 2021];220:71–8. Disponível em:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365915301917>

40. 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. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. outubro de 2008 [citado 2 de março de 2021];70(2):421–8. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641108002142>

41. Parojčić J, Vasiljević D, Ibrić S, Djurić Z. Tablet disintegration and drug dissolution in viscous media: Paracetamol IR tablets. *Int J Pharm* [Internet]. 1º de maio de 2008 [citado 2 de março de 2021];355(1–2):93–9. Disponível em:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517307009982>

42. Radwan A, Zaid AN, Jaradat N, Odeh Y. Food effect: The combined effect of media pH and viscosity on the gastrointestinal absorption of ciprofloxacin tablet. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. abril de 2017 [citado 2 de março de 2021];101:100–6. Disponível em:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098717300544>

43. Radwan A, Wagner M, Amidon GL, Langguth P. Bio-predictive tablet disintegration: Effect of water diffusivity, fluid flow, food composition and test conditions. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. junho de 2014 [citado 2 de março de 2021];57:273–9. Disponível em:  
<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098713003527>

44. Silchenko S, Nessah N, Li J, Li L-B, Huang Y, Owen AJ, et al. In vitro dissolution absorption system (IDAS2): Use for the prediction of food viscosity effects on drug dissolution and absorption from oral solid dosage forms. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. fevereiro de 2020 [citado 2 de março de 2021];143:105164. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098719304373>
45. Marciani L, Gowland PA, Spiller RC, Manoj P, Moore RJ, Young P, et al. Effect of meal viscosity and nutrients on satiety, intragastric dilution, and emptying assessed by MRI. *Am J Physiol-Gastrointest Liver Physiol* [Internet]. 1º de junho de 2001 [citado 2 de março de 2021];280(6):G1227–33. Disponível em: <https://www.physiology.org/doi/10.1152/ajpgi.2001.280.6.G1227>
46. shimoyama y., kusano m., kawamura o., zai h., kuribayashi s., higuchi t., et al. High-viscosity liquid meal accelerates gastric emptying. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. novembro de 2007 [citado 2 de março de 2021];19(11):879–86. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2982.2007.00972.x>
47. Cvijić S, Parojčić J, Langguth P. Viscosity-mediated negative food effect on oral absorption of poorly-permeable drugs with an absorption window in the proximal intestine: In vitro experimental simulation and computational verification. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. setembro de 2014 [citado 2 de março de 2021];61:40–53. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098714001602>
48. Nielsen AL, Pedersen P, Baldursdóttir S, Müllertz A. Impact of physiologically relevant viscosity on intrinsic dissolution rate of poorly soluble compounds in simulated gastric media [Internet]. undefined. 2012 [citado 2 de março de 2021]. Disponível em: </paper/Impact-of-physiologically-relevant-viscosity-on-of-Nielsen-Pedersen/553eecb9ba1be0c0db4b99bb8b2778731e63f356>

49. Noreen A, Zia KM, Tabasum S, Khalid S, Shareef R. A review on grafting of hydroxyethylcellulose for versatile applications. *Int J Biol Macromol* [Internet]. maio de 2020 [citado 2 de março de 2021];150:289–303. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0141813019372009>
50. Chen Y-C, Ho H-O, Liu D-Z, Siow W-S, Sheu M-T. Swelling/Floating Capability and Drug Release Characterizations of Gastroretentive Drug Delivery System Based on a Combination of Hydroxyethyl Cellulose and Sodium Carboxymethyl Cellulose. Chin W-C, organizador. *PLOS ONE* [Internet]. 24 de janeiro de 2015 [citado 2 de março de 2021];10(1):e0116914. Disponível em: <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0116914>
51. Noreen A, Zia KM, Tabasum S, Khalid S, Shareef R. A review on grafting of hydroxyethylcellulose for versatile applications. *Int J Biol Macromol* [Internet]. maio de 2020 [citado 2 de março de 2021];150:289–303. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0141813019372009>
52. 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. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. abril de 2021 [citado 2 de março de 2021];161:50–5. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641121000448>
53. romeiro f. g., corá l. a., de andreis u., américo m. f., oliveira r. b., baffa o., et al. A novel biomagnetic approach to study caecocolonic motility in humans. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. dezembro de 2006 [citado 19 de agosto de 2020];18(12):1078–83. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2982.2006.00838.x>

54. 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. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* janeiro de 2006;27(1):1–8.
55. 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 [Internet].* 7 de dezembro de 2005 [citado 19 de agosto de 2020];50(23):5523–34. Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/50/23/007>
56. 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. *Eur J Pharm Sci Off J Eur Fed Pharm Sci.* janeiro de 2006;27(1):1–8.
57. Corá LA, Fonseca PR, Américo MF, Oliveira RB, Baffa O, Miranda JRA. Influence of compression forces on tablets disintegration by AC Biosusceptometry. *Eur J Pharm Biopharm Off J Arbeitsgemeinschaft Pharm Verfahrenstechnik EV.* maio de 2008;69(1):372–9.
58. Corá LA, Américo MF, Oliveira RB, Serra CHR, Baffa O, Evangelista RC, et al. Biomagnetic Methods: Technologies Applied to Pharmaceutical Research. *Pharm Res [Internet].* março de 2011 [citado 22 de agosto de 2020];28(3):438–55. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11095-010-0285-5>
59. romeiro f. g., corá l. a., de andreis u., américo m. f., oliveira r. b., baffa o., et al. A novel biomagnetic approach to study caecocolonic motility in humans. *Neurogastroenterol Motil [Internet].* dezembro de 2006 [citado 22 de agosto de 2020];18(12):1078–83. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2982.2006.00838.x>

60. Weitschies W, Wilson CG. In vivo imaging of drug delivery systems in the gastrointestinal tract. *Int J Pharm* [Internet]. setembro de 2011 [citado 20 de outubro de 2020];417(1–2):216–26. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517311006624>
61. Weitschies W, Wedemeyer R-S, Kosch O, Fach K, Nagel S, Söderlind E, et al. Impact of the intragastric location of extended release tablets on food interactions. *J Controlled Release* [Internet]. novembro de 2005 [citado 20 de outubro de 2020];108(2–3):375–85. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365905003986>
62. Weitschies W, Blume H, Mönnikes H. Magnetic Marker Monitoring: High resolution real-time tracking of oral solid dosage forms in the gastrointestinal tract. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. janeiro de 2010 [citado 19 de agosto de 2020];74(1):93–101. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S093964110900215X>
63. Weitschies W, Blume H, Mönnikes H. Magnetic Marker Monitoring: High resolution real-time tracking of oral solid dosage forms in the gastrointestinal tract. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. janeiro de 2010 [citado 19 de agosto de 2020];74(1):93–101. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S093964110900215X>
64. romeiro f. g., corá l. a., de andreis u., américo m. f., oliveira r. b., baffa o., et al. A novel biomagnetic approach to study caecocolonic motility in humans. *Neurogastroenterol Motil* [Internet]. dezembro de 2006 [citado 20 de outubro de 2020];18(12):1078–83. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1111/j.1365-2982.2006.00838.x>
65. Prospero AG, Fidelis-de-Oliveira P, Soares GA, Miranda MF, Pinto LA, dos Santos DC, et al. AC biosusceptometry and magnetic nanoparticles to assess doxorubicin-induced kidney injury in rats. *Nanomed* [Internet]. fevereiro de 2020 [citado 20 de outubro de 2020];15(2):1–12. Disponível em: <https://doi.org/10.1016/j.nano.2020.102001>



2020];15(5):511–25. Disponível em: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/nmm-2019-0300>

66. Corá LA, Américo MF, Oliveira RB, Serra CHR, Baffa O, Evangelista RC, et al. Biomagnetic Methods: Technologies Applied to Pharmaceutical Research. *Pharm Res* [Internet]. março de 2011 [citado 20 de outubro de 2020];28(3):438–55. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11095-010-0285-5>

67. Andreis U, Corá LA, Américo MF, Oliveira RB, Baffa O, Miranda JRA. Effect of erythromycin on motility and gastric emptying in dogs, by AC Biosusceptometry. *Int Congr Ser* [Internet]. junho de 2007 [citado 20 de outubro de 2020];1300:307–10. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0531513107001665>

68. 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. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. janeiro de 2006 [citado 20 de outubro de 2020];27(1):1–8. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S092809870500254X>

69. Corá LA, Fonseca PR, Américo MF, Oliveira RB, Baffa O, Miranda JRA. Influence of compression forces on tablets disintegration by AC Biosusceptometry. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. maio de 2008 [citado 20 de outubro de 2020];69(1):372–9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641107003840>

70. Corá LA, Fonseca PR, Stelzer M, Paixão FC, Romeiro FG, Américo MF, et al. Magnetic multiparticulate colonic delivery systems evaluated by AC Biosusceptometry. *Int Congr Ser* [Internet]. junho de 2007 [citado 20 de outubro de 2020];1300:303–6. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0531513107000817>

71. Quini CC, Matos JF, Próspero AG, Calabresi MFF, Zufelato N, Bakuzis AF, et al. Renal perfusion evaluation by alternating current biosusceptometry of magnetic

nanoparticles. *J Magn Magn Mater* [Internet]. abril de 2015 [citado 20 de outubro de 2020];380:2–6. Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0304885314008968>

72. Corá LA, Romeiro FG, Paixão FC, Américo MF, Oliveira RB, Baffa O, et al. Enteric Coated Magnetic HPMC Capsules Evaluated in Human Gastrointestinal Tract by AC Biosusceptometry. *Pharm Res* [Internet]. agosto de 2006 [citado 22 de agosto de 2020];23(8):1809–16. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11095-006-9035-0>

73. 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* [Internet]. 7 de dezembro de 2005 [citado 22 de agosto de 2020];50(23):5523–34. Disponível em: <https://iopscience.iop.org/article/10.1088/0031-9155/50/23/007>

74. Corá LA, Américo MF, Romeiro FG, Oliveira RB, Miranda JRA. Pharmaceutical applications of AC Biosusceptometry. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. janeiro de 2010 [citado 22 de agosto de 2020];74(1):67–77. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641109001635>

75. Weitschies W, Wedemeyer R-S, Kosch O, Fach K, Nagel S, Söderlind E, et al. Impact of the intragastric location of extended release tablets on food interactions. *J Control Release Off J Control Release Soc.* 28 de novembro de 2005;108(2–3):375–85.

76. Gong L, Sun Y, Yu M, Gao Y, Zou M, Cheng G. Development and Evaluation of Compression Coating Gastro-Floating Tablet of Alfuzosin Hydrochloride for Zero-Order Controlled Release. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. outubro de 2018 [citado 2 de março de 2021];19(7):3277–86. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1208/s12249-018-1168-z>

77. Shakya R, Thapa P, Saha RN. In vitro and in vivo evaluation of gastroretentive floating drug delivery system of ofloxacin. *Asian J Pharm Sci* [Internet]. junho de 2013 [citado 2 de março de 2021];8(3):191–8. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1818087613000263>
78. Sarkar D, Nandi G, Changder A, Hudati P, Sarkar S, Ghosh LK. Sustained release gastroretentive tablet of metformin hydrochloride based on poly (acrylic acid)-grafted-gellan. *Int J Biol Macromol* [Internet]. março de 2017 [citado 2 de março de 2021];96:137–48. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0141813016314593>
79. da Silva AS, da Rosa Silva CE, Paula FR, da Silva FEB. Discriminative Dissolution Method for Benzoyl Metronidazole Oral Suspension. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. junho de 2016 [citado 2 de março de 2021];17(3):778–86. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1208/s12249-015-0407-9>
80. Serra CH dos R, Storpirtis S. Comparação de perfis de dissolução da cefalexina através de estudos de cinética e eficiência de dissolução (ED%). *Rev Bras Ciênc Farm* [Internet]. março de 2007 [citado 2 de março de 2021];43(1):79–88. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-93322007000100010&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322007000100010&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
81. Costa P, Sousa Lobo JM. Modeling and comparison of dissolution profiles. *Eur J Pharm Sci* [Internet]. maio de 2001 [citado 2 de março de 2021];13(2):123–33. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098701000951>
82. 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 Pharm J* [Internet]. maio de 2018 [citado 2 de

março de 2021];26(4):578–84. Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S1319016418300227>

83. Korsmeyer RW, Gurny R, Doelker E, Buri P, Peppas NA. Mechanisms of solute release from porous hydrophilic polymers. *Int J Pharm* [Internet]. maio de 1983 [citado 2 de março de 2021];15(1):25–35. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0378517383900649>

84. Maghrabia AE, Boughdady MF, Meshali MM. New Perspective Enteric-Coated Tablet Dosage Form for Oral Administration of Ceftriaxone: In Vitro and In Vivo Assessments. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. outubro de 2019 [citado 2 de março de 2021];20(7):306. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1208/s12249-019-1512-y>

85. Pawar HA, Gharat PR, Dhavale RV, Joshi PR, Rakshit PP. Development and Evaluation of Gastroretentive Floating Tablets of an Antihypertensive Drug Using Hydrogenated Cottonseed Oil. *ISRN Pharm* [Internet]. 18 de dezembro de 2013 [citado 2 de março de 2021];2013:1–9. Disponível em: <https://www.hindawi.com/journals/isrn/2013/137238/>

86. Chen R, Guo X, Liu X, Cui H, Wang R, Han J. Formulation and statistical optimization of gastric floating alginate/oil/chitosan capsules loading procyanidins: in vitro and in vivo evaluations. *Int J Biol Macromol* [Internet]. março de 2018 [citado 2 de março de 2021];108:1082–91. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0141813017328441>

87. Tadros MI. Controlled-release effervescent floating matrix tablets of ciprofloxacin hydrochloride: Development, optimization and in vitro–in vivo evaluation in healthy human volunteers. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. fevereiro de 2010 [citado 2 de março de 2021];74(2):332–9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641109003373>

88. Thapa P, Jeong S. Effects of Formulation and Process Variables on Gastroretentive Floating Tablets with A High-Dose Soluble Drug and Experimental Design Approach. *Pharmaceutics* [Internet]. 17 de setembro de 2018 [citado 2 de março de 2021];10(3):161. Disponível em: <http://www.mdpi.com/1999-4923/10/3/161>
89. Costa PJC da. Avaliação in vitro da bioequivalência de formulações farmacêuticas. *Rev Bras Ciênc Farm* [Internet]. junho de 2002 [citado 2 de março de 2021];38(2):141–53. Disponível em: [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1516-93322002000200003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1516-93322002000200003&lng=pt&nrm=iso&tlng=pt)
90. Locatelli I, Nagelj Kovačič N, Mrhar A, Bogataj M. Gastric emptying of non-disintegrating solid drug delivery systems in fasted state: relevance to drug dissolution. *Expert Opin Drug Deliv* [Internet]. agosto de 2010 [citado 2 de março de 2021];7(8):967–76. Disponível em: <http://www.tandfonline.com/doi/full/10.1517/17425247.2010.495982>
91. Školáková T, Slámová M, Školáková A, Kadeřábková A, Patera J, Zámostný P. Investigation of Dissolution Mechanism and Release Kinetics of Poorly Water-Soluble Tadalafil from Amorphous Solid Dispersions Prepared by Various Methods. *Pharmaceutics* [Internet]. 2 de agosto de 2019 [citado 2 de março de 2021];11(8):383. Disponível em: <https://www.mdpi.com/1999-4923/11/8/383>
92. Jiang S, Zhang G, Wang L, Zeng Y, Liu W, Cheng Z. Development of a Two-Compartment System In vitro Dissolution Test and Correlation with In vivo Pharmacokinetic Studies for Celecoxib. *AAPS PharmSciTech* [Internet]. fevereiro de 2020 [citado 2 de março de 2021];21(2):59. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1208/s12249-019-1612-8>
93. Mavroudis PD, Kosmidis K, Macheras P. On the unphysical hypotheses in pharmacokinetics and oral drug absorption: Time to utilize instantaneous rate coefficients

instead of rate constants. Eur J Pharm Sci [Internet]. março de 2019 [citado 2 de março de 2021];130:137–46. Disponível em:

<https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098719300351>

94. Cogswell S, Berger S, Waterhouse D, Bally MB, Wasan EK. A Parenteral Econazole Formulation Using a Novel Micelle-to-Liposome Transfer Method: In Vitro Characterization and Tumor Growth Delay in a Breast Cancer Xenograft Model. Pharm Res [Internet]. 4 de novembro de 2006 [citado 2 de março de 2021];23(11):2575–85. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11095-006-9093-3>

95. Schneider F, Beeck R, Hoppe M, Koziolk M, Weitschies W. In vitro simulation of realistic gastric pressure profiles. Eur J Pharm Sci [Internet]. setembro de 2017 [citado 2 de março de 2021];107:71–7. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098717303986>

96. Schick P, Sager M, Wegner F, Wiedmann M, Schapperer E, Weitschies W, et al. Application of the GastroDuo as an in Vitro Dissolution Tool To Simulate the Gastric Emptying of the Postprandial Stomach. Mol Pharm [Internet]. 4 de novembro de 2019 [citado 2 de março de 2021];16(11):4651–60. Disponível em: <https://pubs.acs.org/doi/10.1021/acs.molpharmaceut.9b00799>

97. Koziolk M, Schneider F, Grimm M, Modeß C, Seekamp A, Roustom T, et al. Intra-gastric pH and pressure profiles after intake of the high-caloric, high-fat meal as used for food effect studies. J Controlled Release [Internet]. dezembro de 2015 [citado 2 de março de 2021];220:71–8. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0168365915301917>

98. Radwan A, Zaid AN, Jaradat N, Odeh Y. Food effect: The combined effect of media pH and viscosity on the gastrointestinal absorption of ciprofloxacin tablet. Eur

J Pharm Sci [Internet]. abril de 2017 [citado 2 de março de 2021];101:100–6. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0928098717300544>

99. Rebello CJ, O’Neil CE, Greenway FL. Dietary fiber and satiety: the effects of oats on satiety. *Nutr Rev* [Internet]. fevereiro de 2016 [citado 2 de março de 2021];74(2):131–47. Disponível em: <https://academic.oup.com/nutritionreviews/article-lookup/doi/10.1093/nutrit/nuv063>

100. Eshra AG, Etman MA, Naggar VF. Effect of milk and food on the bioavailability of ketoprofen in man. *Int J Pharm* [Internet]. junho de 1988 [citado 2 de março de 2021];44(1–3):9–14. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/0378517388900944>

101. Abuhelwa AY, Williams DB, Upton RN, Foster DJR. Food, gastrointestinal pH, and models of oral drug absorption. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. março de 2017 [citado 2 de março de 2021];112:234–48. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641116305756>

102. 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. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. outubro de 2008 [citado 2 de março de 2021];70(2):421–8. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0939641108002142>

103. Parojčić J, Vasiljević D, Ibrić S, Djurić Z. Tablet disintegration and drug dissolution in viscous media: Paracetamol IR tablets. *Int J Pharm* [Internet]. 1º de maio de 2008 [citado 2 de março de 2021];355(1–2):93–9. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0378517307009982>

104. Radwan A, Amidon GL, Langguth P. Mechanistic investigation of food effect on disintegration and dissolution of BCS class III compound solid formulations: the

importance of viscosity: MECHANISM OF FOOD EFFECT FOR BCS CLASS III PRODUCT. *Biopharm Drug Dispos* [Internet]. outubro de 2012 [citado 19 de agosto de 2020];33(7):403–16. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/bdd.1798>

105. Weitschies W, Blume H, Mönnikes H. Magnetic Marker Monitoring: High resolution real-time tracking of oral solid dosage forms in the gastrointestinal tract. *Eur J Pharm Biopharm* [Internet]. janeiro de 2010 [citado 2 de março de 2021];74(1):93–101. Disponível em: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S093964110900215X>

106. Corá LA, Américo MF, Oliveira RB, Serra CHR, Baffa O, Evangelista RC, et al. Biomagnetic Methods: Technologies Applied to Pharmaceutical Research. *Pharm Res* [Internet]. março de 2011 [citado 2 de março de 2021];28(3):438–55. Disponível em: <http://link.springer.com/10.1007/s11095-010-0285-5>