

# **ESTUDO DA DESINTEGRAÇÃO DE COMPRIMIDOS POR BIOSUSCEPTOMETRIA AC EM INDIVÍDUOS ALIMENTADOS.**

Giovana de Sousa Evangelista, José Ricardo Arruda Miranda, Luciana Corá, Madileine Américo, Paulo R. Fonseca –Biofísica de Processos e Sistemas-C. Biológicas mod.médica- Dep. Física e Biofísica – IBB - Campus Botucatu

## **1. INTRODUÇÃO**

A administração oral de drogas é amplamente utilizada na terapêutica. Dentre as formas farmacêuticas administradas via oral podem-se utilizar as formas sólidas como cápsulas e comprimidos. A absorção de uma droga depende da desintegração da forma farmacêutica sólida e sua posterior dissolução pelos fluidos gastrintestinais(Melia & Davis, 1989).

O processo de desintegração pode ser influenciado por parâmetros relacionados ao trato gastrintestinal humano, como diferenças no pH, padrão de motilidade e estado prandial. Para viabilizar a comercialização de um novo produto são feitos testes *in vitro* e *in vivo*. A cintilografia é a técnica padrão para estudos *in vivo*, no entanto possui algumas desvantagens como a utilização de radiação ionizante e o seu alto custo. (Digenis et al ,1998).

Como alternativa, técnicas biomagnéticas foram propostas, destacando-se a Biosusceptometria de Corrente Alternada (BAC), que detecta variação de fluxo magnético, obtida como resposta de um material ingerido, a um campo magnético alternado aplicado ao meio biológico(Miranda et al., 1992; Baffa et al., 1995; Oliveira et al., 1996; Miranda et al., 1997; Moraes et al. 2003). Esta técnica tem como principais características o baixo custo, a não-invasividade, além de ser desprovida de radiação ionizante.

O potencial demonstrado pela BAC nos estudos da motilidade gastrintestinal possibilitou uma inédita aplicabilidade desta técnica que foi empregada com sucesso para avaliar formas farmacêuticas sólidas no TGI humano (Corá et al., 2005a). Desse modo vários estudos vêm sendo realizados com a BAC para caracterizar o processo de desintegração de formas farmacêuticas em vários segmentos do trato gastrintestinal de voluntários em jejum (Corá et al,2003; 2005a; 2005b; 2006a; 2006b).

Este estudo tem como objetivo utilizar a BAC multisensores para avaliar o processo de desintegração de comprimidos magnéticos revestidos em indivíduos previamente alimentados, através de sinais e imagens magnéticas.

## **2. MATERIAIS E MÉTODOS**

Os comprimidos utilizados neste estudo foram obtidos por compressão direta de 1,0 g de ferrita ( $MnFe_2O_4$ ) e 0,6 g de excipientes, selecionados de acordo com critérios farmacotécnicos(Ansel et al,2000) e revestidos por uma solução de polímero acrílico de solubilidade pH-dependente(Eudragit® E100, Rohm, Pharma-Germany).

Participaram do estudo 6 voluntários saudáveis, de ambos os sexos, idade entre 20 e 40 anos realizados em duas etapas. Na primeira etapa, Os voluntários estavam em jejum de 10 horas e na segunda etapa, os voluntários receberam previamente uma refeição com valor calórico aproximado de 246 Kcal . A aquisição dos sinais magnéticos foi realizada durante 30 minutos, concomitante à ingestão do comprimido com 200 ml de água, sendo o sistema de BAC multi-sensores posicionado na região de projeção gástrica dos voluntários (figura 1). O protocolo experimental foi aprovado pelo comitê de ética da Faculdade de Medicina de Botucatu.



Figura 1. Região de projeção gástrica do voluntário

### 3. RESULTADOS

Os sinais magnéticos foram processados e analisados em ambiente MatLab (Matworks Inc.) (Figura 2 e Figura 3) e foram obtidas as imagens magnéticas para quantificação do tempo de desintegração

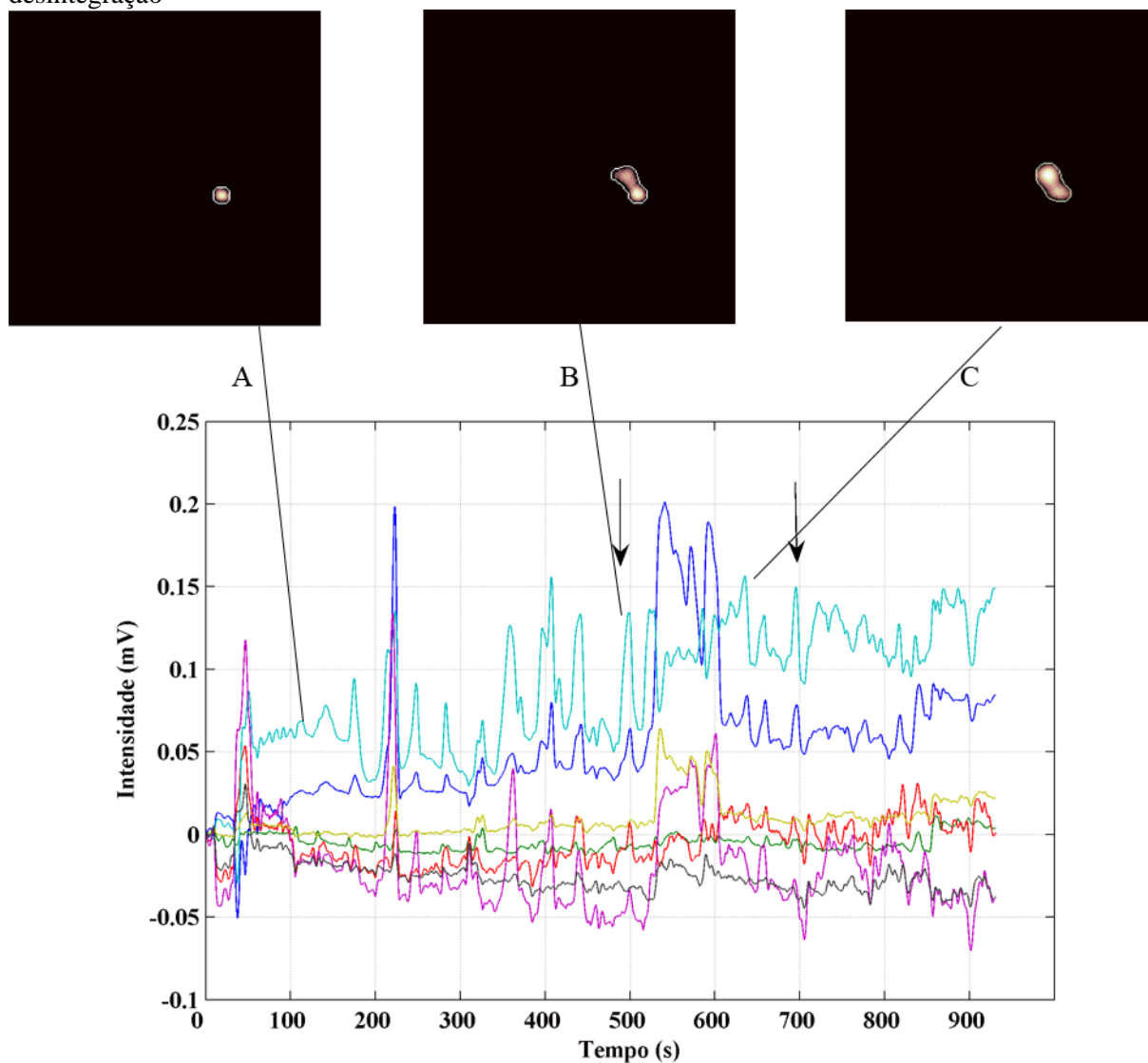


Figura 2. Desintegração de comprimido em voluntário em jejum. As setas indicam o início e final da desintegração. (A) Imagem comprimido em  $t=120$  s. (B) comprimido no início da desintegração  $t=475$  s. (C) comprimido em processo de desintegração  $t=555$  s.

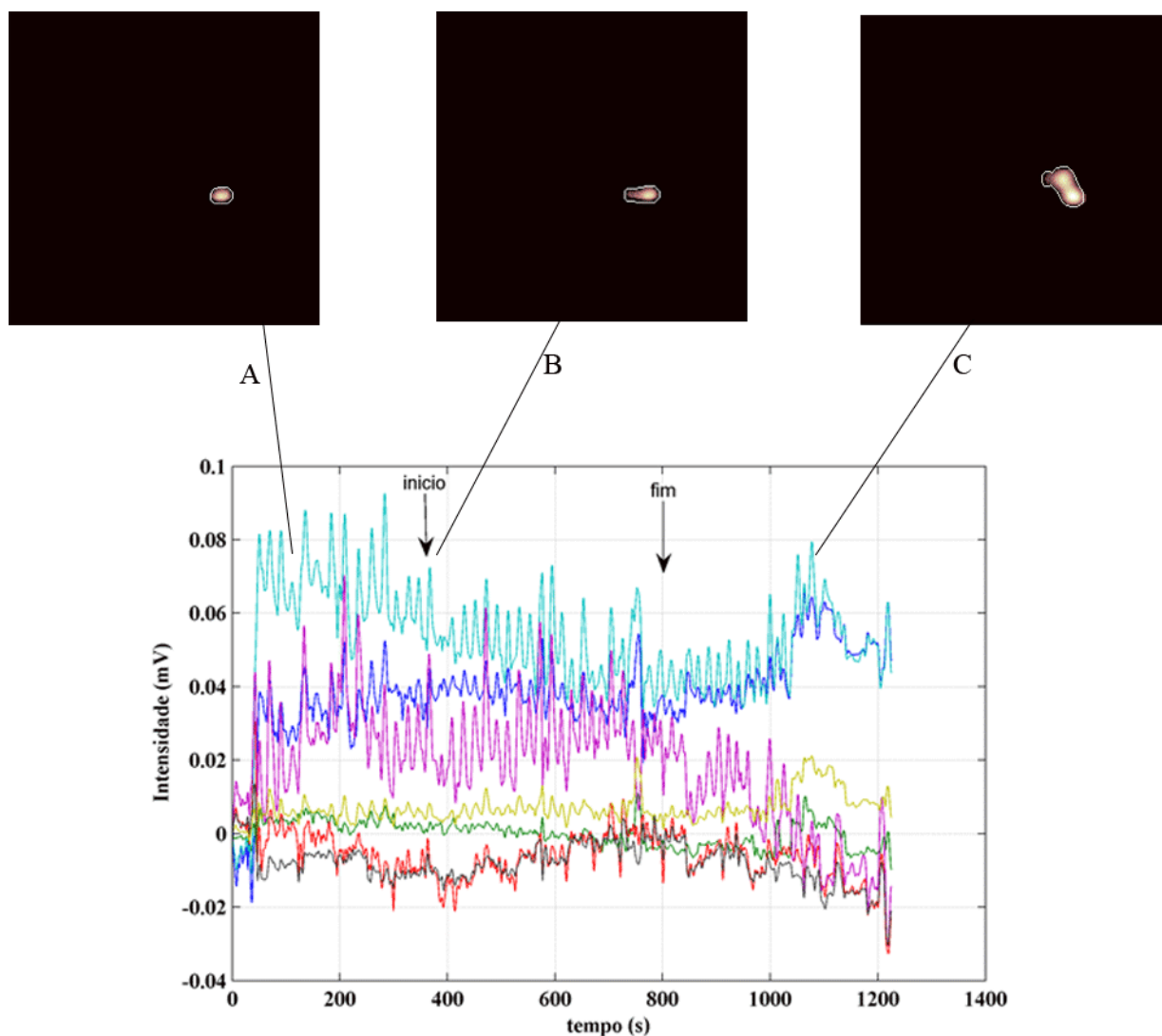


Figura 3. Desintegração de comprimido em voluntário alimentado. As setas indicam o início e o fim da desintegração do comprimido. (A) imagem segmentada do comprimido antes do início da desintegração  $t=100$  s. (B) imagem do comprimido no início da desintegração  $t=376$  s (C) imagem do comprimido após desintegração  $t=1105$  s.

O tempo de desintegração dos comprimidos para os voluntários em jejum foi  $6,2 \pm 2,26$  min (média $\pm$ dp). Para os voluntários alimentados foi  $11,45 \pm 4,45$  min. Dessa forma, esse estudo mostra que a BAC é um sistema eficiente para análise da desintegração de comprimidos *in vivo* em indivíduos alimentados e em jejum, podendo ser empregada para avaliar influências do trato gastrointestinal sobre o processo de desintegração. Nesse contexto, a BAC destaca-se como uma nova ferramenta para ser aplicada na pesquisa farmacêutica.

## **REFERÊNCIAS**

MELIA,C.D.;DAVIS,S.S. Review article: mechanisms of drug release from tablets and capsules .I: disintegration. Aliment. Pharmacol. Ther.,v.3,p.223-232,1989.

DIGENIS,G.A. ;et al. Gamma scintigraphy: an envolving technology in pharmaceutical formulation development – Part 1. Pharm. Sci. Tech. Today, v.1 , p.100-107,1998.

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

BAFFA, O.; et al. Analysis and development of AC biosusceptometer for oro-caecal transit time measurements. Med. Biol. Eng. Comput., v.33, p.353-357, 1995.

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

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

MORAES, R.; et al. Measurement of gastric contraction activity in dogs by means of AC biosusceptometry. Physiol. Meas., v.24, p.337-345, 2003.

CORÁ, L.A.; et al. Disintegration of magnetic tablets in human stomach evaluated by alternate current Biosusceptometry. Eur. J. Pharm. Biopharm. v.56, p. 413-420, 2003.

CORÁ, L.A.; et al. AC biosusceptometry in the study of drug delivery. Adv. Drug Deliv. Rev. v.57, p.1223-1241, 2005a.

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

CORÁ, L.A., et al. Enteric Coated magnetic HPMC capsules evaluated in the human gastrointestinal tract by AC Biosusceptometry. Pharmaceutical Research, 2006b (enviado para publicação).

CORÁ, L.A., et al. Magnetic images of the disintegration process of tablets in the human stomach by AC biosusceptometry. Phys. Med. Biol. v.50, p. 5523-5534, 2005b.

ANSEL, H.C.; POPOVICH, N. G.; ALLEN, L.V. Formas farmacêuticas: considerações biofarmacêuticas. Farmacotécnica: formas farmacêuticas e sistemas de liberação de fármacos. São Paulo: Editorial Premier, 2000.568p.

Agradecimento **FAPESP, CAPES**