# Biofarmacotécnica
# FBF0304

**Correlação *in vitro-in vivo***
**CIVIV**

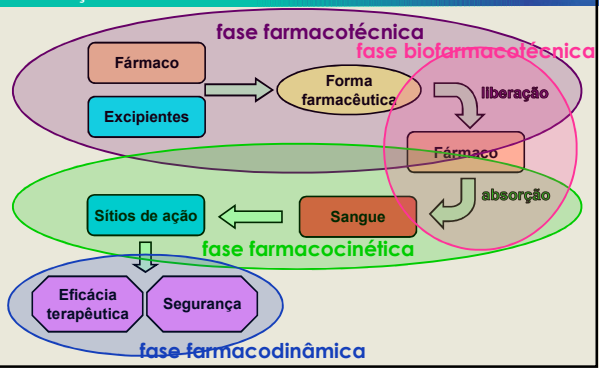
Profa. Dra. Valentina Porta

## Introdução

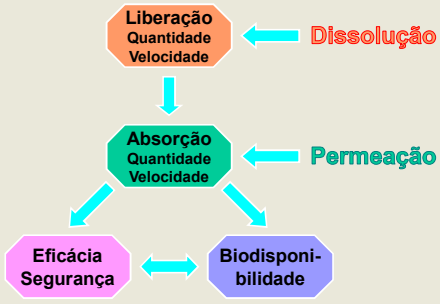
desempenho terapêutico

eficácia terapêutica
segurança

## Introdução

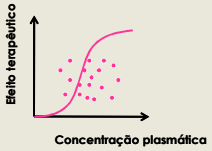



## Absorção de fármacos



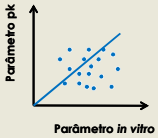

## Introdução

Desempenho terapêutico:
- ✓ estudos farmacodinâmicos
- ✓ estudos clínicos
- ✓ estudos farmacocinéticos




## Introdução

Estudos farmacocinéticos:
- ✓ limitações financeiras
- ✓ limitações éticas
- ✓ estudos *in vitro*



## CIVIV

- ✓ **USP**: é o estabelecimento, para uma forma farmacêutica, de uma relação entre uma de suas **propriedades biológicas**, ou um parâmetro derivado de uma propriedade biológica, e uma de suas **características físico-químicas**.
- ✓ **Anvisa**: estabelecimento de uma relação racional entre as **propriedades biológicas**, ou parâmetros derivados destas, produzidas por uma forma farmacêutica e suas propriedades ou **características físico-químicas**.

## CIVIV

**Permeabilidade**

**Solubilidade**

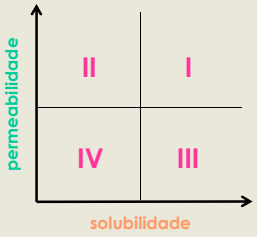
Parâmetros básicos que controlam a absorção dos fármacos

➢ **Classificação Biofarmacêutica**

## SCB
## Sistema de Classificação Biofarmacêutica

Os fármacos são divididos em quatro classes, de acordo com suas **solubilidade** e **permeabilidade**:

- ✓ Classe I: alta **sol** e alta **per**;
- ✓ Classe II: baixa sol e alta **per**;
- ✓ Classe III: alta **sol** e baixa per;
- ✓ Classe IV: baixa sol e baixa per.




## SCB e Solubilidade

**RESOLUÇÃO - RDC Nº 37, DE 3 DE AGOSTO DE 2011**

***Dispõe sobre o Guia para isenção e substituição de estudos de biodisponibilidade relativa/bioequivalência e dá outras providências.***

Art. 9º Um fármaco será considerado altamente solúvel se sua maior dose administrada oral-mente como uma formulação de liberação imediata (dose máxima por administração descrita em bula) solubiliza-se completamente em até 250 ml de cada uma das soluções tampão utilizadas dentro da faixa de pH fisiológico (1,2 a 6,8), a 37 ± 1ºC.

§ 1º Deverão ser testadas, no mínimo, três condições de pH (1,2; 4,5 e 6,8), utilizando-se, no mínimo, três replicatas para cada condição, devendo o coeficiente de variação (CV%) ser menor que 5% (cinco por cento). Caso o número de amostras utilizado seja maior do que três (n>3), todas as replicatas deverão ser consideradas no cálculo do desvio médio.

## SCB e Solubilidade

Waiver of In Vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System

Guidance for Industry

*DRAFT GUIDANCE*

**U.S. Department of Health and Human Services**
**Food and Drug Administration**
**Center for Drug Evaluation and Research (CDER)**

**May 2015**
**Biopharmaceutics**

The solubility class boundary is based on the highest strength of an IR product that is the subject of a biowaiver request. A drug substance is considered *highly soluble* when the highest strength is soluble in 250 mL or less of aqueous media over the pH range of 1-6.8. The volume estimate of 250 mL is derived from typical BE study protocols that prescribe administration of a drug product to fasting human volunteers with a glass (about 8 ounces) of water.

## SCB e Solubilidade

European Medicines Agency

London, 20 January 2010
Doc. Ref.: CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr **

**COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE (CHMP)**

**GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE**

*III.1 Solubility*

The pH-solubility profile of the drug substance should be determined and discussed. The drug substance is considered highly soluble if the highest single dose administered as immediate release formulation(s) is completely dissolved in 250 ml of buffers within the range of pH 1 – 6.8 at 37±1 °C. This demonstration requires the investigation in at least three buffers within this range (preferably at pH 1.2, 4.5 and 6.8) and in addition at the pKa, if it is within the specified pH range. Replicate determinations at each pH condition may be necessary to achieve an unequivocal solubility classification (e.g. shake-flask method or other justified method). Solution pH should be verified prior and after addition of the drug substance to a buffer.

## SCB e Solubilidade

**Tabela 47** - Solubilidade do besilato de anlodipino em diferentes meios a 37,0°C.

| pH | Solubilidade (mg/mL) | Dose:solubilidade (mL) | pH ao final do experimento |
|---|---|---|---|
| pH 1,2 | 6,94 | 1,44 | 1,16 |
| pH 4,5 | 2,35 | 4,24 | 4,45 |
| Água pH 5,5 | 2,28 | 4,38 | 5,46 |
| pH 6,8 | 1,10 | 9,09 | 6,77 |
| pH 7,5 | 0,88 | 11,36 | 7,50 |

**Tabela 48** - Solubilidade do fluconazol em diferentes meios a 37,0 °C

| Meios avaliados | Solubilidade (mg/mL) | Dose:solubilidade (mL) | pH ao final do experimento |
|---|---|---|---|
| pH 1,2 | 14,40 | 13,88 | 1,69 |
| pH 4,5 | 9,16 | 21,83 | 4,59 |
| Água pH 5,5 | 8,80 | 22,72 | 6,05 |
| pH 6,8 | 8,34 | 23,98 | 6,82 |
| pH 7,5 | 8,22 | 24,33 | 7,49 |

**Tabela 49** - Solubilidade do cloridrato de fluoxetina em diferentes meios a 37°C

| Meios avaliados | Solubilidade (mg/mL) | Dose:solubilidade (mL) | pH ao final do experimento |
|---|---|---|---|
| pH 1,2 | 12,93 | 1,55 | 1,30 |
| pH 4,5 | 44,11 | 0,45 | 4,55 |
| Água pH 5,5 | 44,36 | 0,45 | 6,00 |
| pH 6,8 | 7,16 | 2,79 | 6,83 |
| pH 7,5 | 5,12 | 3,91 | 7,48 |

Dosagens:

- Besilato de anlodipino: 10 mg;
- Fluconazol: 200 mg;
- Fluoxetina: 20 mg

## SCB e Solubilidade

*Pharmaceutical Research, Vol. 12, No. 3, 1995*

**A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of *in Vitro* Drug Product Dissolution and *in Vivo* Bioavailability**

Gordon L. Amidon,[1,2] Hans Lennernäs,[3] Vinod P. Shah,[4a] and John R. Crison[5]

**Table I.** Calculated Parameters for Representative Drugs

| Drug | Dose (mg) | $C_o^{min}$ (mg/ml)[a] | $V_{sol}$ (ml)[b] | Do[c] | Do[d] (estimated intrinsic) |
|---|---|---|---|---|---|
| Piroxicam | 20 | 0.007 | 2,857 | 11.4 | 0.15 |
| Glyburide | 20 | <0.100 | 200 | >0.80 | 0.78 |
| Cimetidine | 800 | 6.000 | 133 | 0.53 | 129 |
| Chlorthiazide | 500 | 0.786 | 636 | 2.54 | 17.0 |
| Digoxin | 0.5 | 0.024 | 20.8 | 0.08 | 0.52 |
| Griseofulvin | 500 | 0.015 | 33,333 | 133 | 0.32 |
| Carbamazepine | 200 | 0.260 | 769 | 3.08 | 5.61 |

[a] Minimum physiologic solubilities were determined in the physiological pH range (1–8) and temperature (31, 32).
[b] Volume of solvent required to completely dissolve the dose at minimum physiologic solubility.
[c] Do = Dose/$V_o C_o^{min}$, initial gastric volume, $V_o$ = 250 ml.
[d] Assumptions: $r_o$ = 25 μm, D = 5 × 10$^{-6}$ cm$^2$/sec, ρ = 1.2 gm/cm$^3$, ($t_{res}$) = 180 min. (33).

## SCB e Permeabilidade

A passagem do fármaco presente no lúmen do trato gastrintestinal para a circulação sistêmica ocorre por diversos mecanismos de absorção, ao mesmo tempo em que é dificultada pelas barreiras existentes no TGI.

## SCB e Permeabilidade

- ✓ absorção transcelular
  - ✓ difusão passiva
  - ✓ transporte mediado por carreador (passivo ou ativo)
- ✓ absorção paracelular
- ✓ endocitose
  - ✓ fagocitose: partículas superiores a 0,2 μm
  - ✓ pinocitose: fluido contendo fármaco

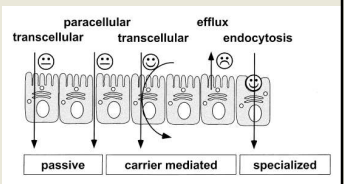
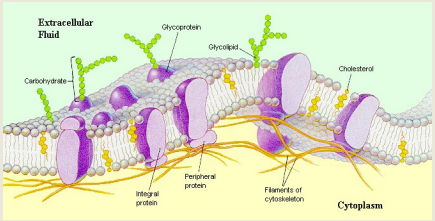



Fig. 1. GI membrane transport. The transport through the enteroyte barrier can be generally divided into active, passive and specialized transport; and into a paracellular and transcellular route.

*R. Löbenberg, G.L. Amidon*
*European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics 50 (2000) 3–12*

## SCB e Permeabilidade

- ✓ membrana celular de características lipídicas

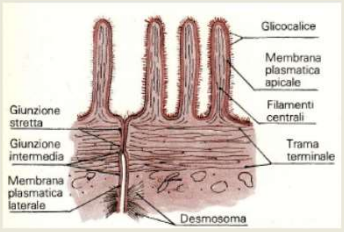



## SCB e Permeabilidade

- ✓ muco:
  - ✓ reveste as células epiteliais intestinais
  - ✓ camada de água pode dificultar a absorção de fármacos altamente lipofílicos
  - ✓ apresenta espessura de 100 a 500 μm
  - ✓ ligação de fármacos ao muco pode diminuir sua absorção (tetraciclinas, cefalosprinas, fenilbutazona)

## SCB e Permeabilidade

- ✓ junções íntimas




## SCB e Permeabilidade

Proteínas de efluxo:

- ✓ proteínas transportadoras
- ✓ transportam seu substrato contra gradiente de concentração
- ✓ são expressas nos enterócitos, contribuindo para a função de barreira bioquímica do intestino (juntamente com o metabolismo intestinal)

## BCS e Dissolução

Para ser registrado, o medicamento deve passar por uma série de ensaios físico-químicos, entre os quais incluem-se os ensaios de dissolução.

Estes ensaios também devem ser realizados na ocorrência de alterações pós-registro e incluem:

- ✓ teste de dissolução;
- ✓ perfil de dissolução nas condições farmacopéicas;
- ✓ perfil de dissolução em diversas condições.

## Teste de dissolução

É realizado submetendo-se a forma farmacêutica a condições padronizadas de dissolução, durante intervalo de tempo pré-determinado, efetuando-se uma única coleta de amostra ao final deste intervalo e determinando-se a porcentagem total de fármaco dissolvido.

Eventualmente, no caso de formas farmacêuticas de liberação modificada, realiza-se coleta de duas amostras.

O resultado é expresso na forma de porcentagem do fármaco presente na forma farmacêutica dissolvido no intervalo de tempo.

## Perfil de dissolução

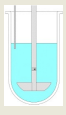
É realizado submetendo-se a forma farmacêutica a condições padronizadas de dissolução, durante intervalo de tempo pré-determinado, efetuando-se diversas coletas de amostras durante o intervalo.

O resultado é expresso na forma de uma curva de porcentagem do fármaco presente na forma farmacêutica dissolvido em função do tempo.

## Condições de dissolução

Aparatos de dissolução:

- ✓ Aparato 1: cesta
- ✓ Aparato 2: pás



## Condições de dissolução

Aparatos de dissolução:

- ✓ Aparato 3: cilindros recíprocos (Bio-Dis)

## Condições de dissolução

Aparatos de dissolução:

- ✓ Aparato 4: célula de fluxo

## Perfil de dissolução

TABELA VIII - Quantidade média de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter os produtos A, B e C à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37 °C).

| Tempo (min) | Quantidade dissolvida (%) | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|
| | A | | B | | C | |
| | A1 | A2 | B1 | B2 | C1 | C2 |
| 0,0 | NQ | NQ | NQ | NQ | NQ | NQ |
| 2,5 | 16,3 | 3,0 | 21,7 | 4,6 | NQ | NQ |
| 5,0 | 39,6 | 23,9 | 72,5 | 64,8 | 2,1 | 9,5 |
| 7,5 | 55,7 | 40,5 | 96,2 | 95,3 | 8,0 | 16,4 |
| 10,0 | 70,6 | 54,0 | 98,3 | 98,2 | 11,9 | 23,8 |
| 15,0 | 91,4 | 74,9 | 100,7 | 99,9 | 17,1 | 35,4 |
| 20,0 | 100,5 | 89,1 | 100,2 | 100,4 | 23,8 | 45,3 |
| 30,0 | 103,8 | 100,2 | 99,6 | 101,5 | 32,7 | 62,8 |

NQ = não quantificável

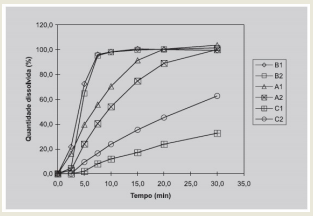



FIGURA 3 - Quantidade média de fluconazol dissolvida (%) em função do tempo, ao se submeter os produtos A, B e C à dissolução (aparato 1, HCl 0,1 N, 100 rpm e 37 °C).

Avaliação biofarmacêutica *in vitro* de cápsulas de fluconazol

Valentina Porta*, Érika Yamamichi, Silvia Storpirtis

Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo

Revista Brasileira de Ciências Farmacêuticas
*Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*
vol. 38, n. 3, jul./set., 2002

## Condições de dissolução

Volume de meio:

- ✓ cesta (Aparato 1) e pá (Aparato 2): 900 mL
- ✓ bio-dis: 250 mL
- ✓ célula de fluxo: 1000 mL a ...
- ✓ deve garantir condições *sink*: volume do solvente 3 ou mais vezes maior em relação ao volume da solução com concentração de saturação.
- ✓ fármacos pouco solúveis: cubas de 4 L; uso de surfactantes.

## Condições de dissolução

Agitação:

- ✓ difusão das moléculas do soluto através da camada de difusão é diretamente proporcional à mobilidade das moléculas e inversamente proporcional à sua espessura
- ✓ agitação: diminui espessura da camada de difusão e mantém condições *sink*
- ✓ altas velocidades de agitação: perda da capacidade de diferenciação entre perfis
- ✓ Cesta (Aparato 1): 50 a 100 rpm
- ✓ Pás (Aparato 2): 50 a 100 rpm
- ✓ Bio-Dis (Aparato 3): 5 a 40 opm
- ✓ Células de fluxo (Aparato 4): 5 a 30 mL/min

## Condições de dissolução

Temperatura:

- ✓ solubilidade é dependente da temperatura: influência sobre solubilidade e velocidade de dissolução
- ✓ maioria dos sólidos tem dissolução favorecida pelo aumento de temperatura
- ✓ temperatura empregada nesses testes normalmente é padronizada em 37,0 ± 0,5 °C

## Condições de dissolução

Composição do meio:

- ✓ características da forma farmacêutica, solubilidade do fármaco, condições *in vivo*.
- ✓ pH, presença de tensoativos, presença de ar.
- ✓ água, suco gástrico artificial, suco entérico artificial, meios biorrelevantes.

## Meios biorrelevantes

O emprego de ensaios de dissolução vem evoluindo do tradicional teste de controle de qualidade para um teste *in vitro* substituto da bioequivalência.

Neste contexto, surgiram os meios de dissolução biorrelevantes:

- ✓ FaSSIF: Fasted State Simulated Intestinal Fluid
- ✓ FeSSIF: Fed State Simulated Intestinal Fluid

## Meios biorrelevantes

| | Quantidade para 1L | |
|---|---|---|
| | **FaSSIF** | **FeSSIF** |
| **$NaH_2PO_4$** | **3,9 g** | **-** |
| **NaOH** | **pH 6,5 (qs)** | **pH 5 (qs)** |
| **Taurocolato Na** | **3 mM** | **15 mM** |
| **Lecitina** | **0,75 mM** | **3,75 mM** |
| **NaCl** | **7,7 g** | **11,874 g** |
| **Ácido acético** | **-** | **8,65 g** |

## Comparação de perfis de dissolução f1 e f2

- ✓ f1
  fator de diferença (f1) indica a diferença entre dois perfis de dissolução
- ✓ f2
  fator de similaridade (f2) indica a similaridade entre dois perfis de dissolução

## f1

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^{n} |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^{n} R_t} \right\} \cdot 100$$

Onde:

- ✓ n = número de pontos;
- ✓ Rt = dissolução do referência no tempo t;
- ✓ Tt = dissolução do teste no tempo t

Curvas semelhantes: f1 = 0 a 15

## f2

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[ 1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^{n} w_t (R_t - T_t)^2 \right]^{-0,5} \cdot 100 \right\}$$

Onde:

- ✓ n = número de pontos;
- ✓ Rt = dissolução do referência no tempo t;
- ✓ Tt = dissolução do teste no tempo t

Curvas semelhantes: f2= 50 a 100

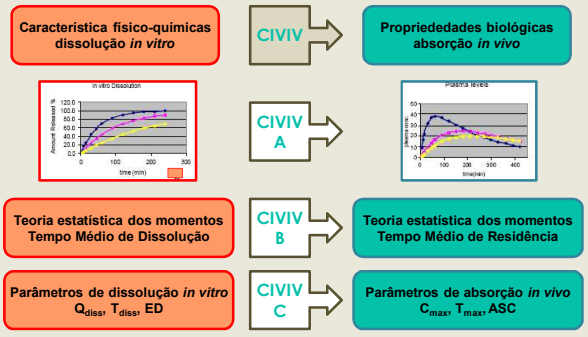
## Pré - requisitos

- ✓ mínimo de 3 a 4 pares de pontos;
- ✓ mesmos tempos;
- ✓ somente um par acima de 85 % de dissolução;
- ✓ CV < 20 % para os primeiros pontos
- ✓ CV < 10 % para os últimos pontos

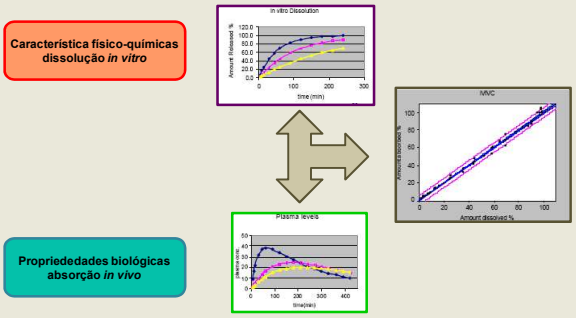
## CIVIV

**Qual é a característica in vitro mais indicada para estabelecer CIVIV?**

## CIVIV




## Desenvolvimento de Correlação IVIV




## 1 Considerações relativas às formulações

- ✓ três ou mais formulações;
- ✓ diferentes velocidades de liberação: lenta, moderada e rápida;
- ✓ diferença entre as velocidades deve ser adequada (>10%).

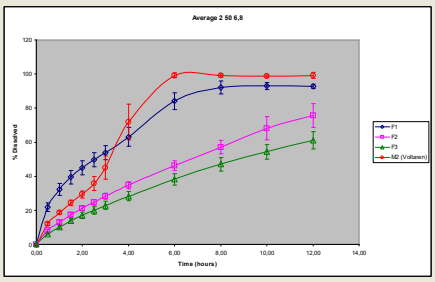
## 1 Considerações relativas às formulações

## 2 Método *in vitro*

- ✓ mesmo sistema para todas as formulações a serem testadas;
- ✓ método discriminatório.

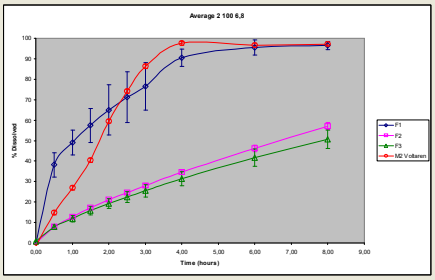
## 2 Metodologia *in vitro*

**Aparato 2, 50 rpm, pH 6,8**



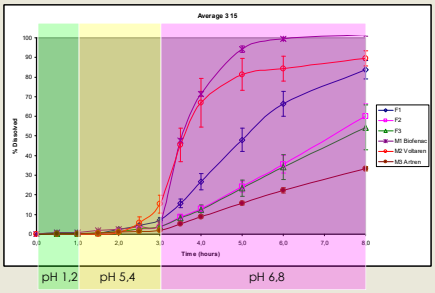

## 2 Metodologia *in vitro*

**Aparato 2, 100 rpm, pH 6,8**



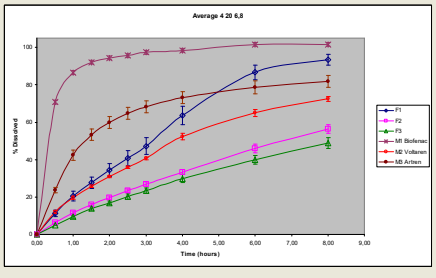

## 2 Metodologia in vitro

**Aparato 3, 15 opm**




## 2 Metodologia in vitro

**Aparato 4, 20 mL/min, pH 6,8, sistema fechado**




## 1 Considerações relativas às formulações

Formulações de comprimidos de diclofenaco de sódio (DCL) obtidos por granulação via úmida

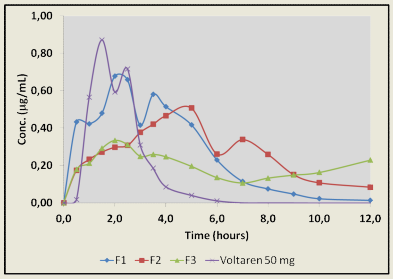
| Componente | Quantidade por comprimido (mg) | | | | | | | | | | | | | | | |
|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|---|
| | A1 | A2 | A3 | B3 | C3 | D3 | E1 | E2 | E3 | F1 | F2B | F2A | F2 | F3 | G1 | G2 | G3 |
| DCL | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 | 100 |
| HPMC | 35 | 105 | 175 | 105* | 105 | 105 | 35* | 70* | 105* | 35* | 52,5* | 60* | 70* | 105* | 35* | 70* | 105* |
| Lactose | 147 | 98 | 49 | 98 | 85,75 | 85,75 | 134,75 | 110,25 | 85,75 | 122,5 | 110,5 | 105 | 98 | 74 | 110,5 | 85,5 | 61,5 |
| Celulose microcristalina | 63 | 42 | 21 | 42 | 36,75 | 36,75 | 57,75 | 47,25 | 36,75 | 52,5 | 47 | 73 | 70 | 32 | 47 | 37 | 26 |
| Estearato de Magnésio | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 | 5 |
| Starch 1500 | | | | - | 17,5 | - | - | - | - | 17,5 | 17,5 | 17,5 | 17,5 | 17,5 | 35 | 35 | 35 |
| PVP (sol a 10%) | q.s | q.s. | q.s. | q.s | q.s. | - | - | - | - | | | | | | | | |
| PVP (sol a 30 %) | | | | | | | | | | 8,75 | 8,75 | 8,75 | 8,75 | 8,75 | 8,75 | 8,75 | 8,75 |
| PVP pó | | | | - | - | 17,5 | 17,5 | 17,5 | 17,5 | 8,75 | 8,75 | 8,75 | 8,75 | 8,75 | 8,75 | 8,75 | 8,75 |
| Água | | | | - | - | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. | q.s. |
| Total | 350 | 350 | 350 | 350 | 350 | 350 | 350 | 350 | 350 | 350 | 350 | 350 | 350 | 350 | 350 | 350 | 350 |

* dividido em 2 seções (intragranulo e extragranulo)

## 3 Ensaio *in vivo*

- ✓ Ensaios do tipo aberto, cruzado e aleatório;
- ✓ 6 a 36 voluntários sadios;
- ✓ Seleção de voluntários;
- ✓ Padronização do ensaio;
- ✓ Coleta de amostras biológicas;
- ✓ Inclusão de tratamento de referência (solução IV);
- ✓ As diferenças observadas *in vivo* deveriam ser as mesmas observadas *in vitro*.

## 3 Ensaio *in vivo*

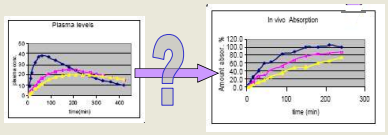



## 4 Estabelecimento da correlação

- ✓ Definir os parâmetros *in vivo* e *in vitro* para a correlação;
- ✓ Caso o teste *in vitro* permita diferenciar as diferentes formulações, mas não permita estabelecer correlação, devem-se testar outros métodos *in vitro*.

## Variáveis *in vivo*

- ✓ Perfil de absorção:




- ✓ Métodos modelo-dependentes:
  - ✓ Wagner-Nelson (modelo monocompartimental);
  - ✓ Loo-Riegelman (modelo multicompartimental).
- ✓ Métodos modelo-independentes:
  - ✓ Convolução e deconvolução.

## Variáveis *in vivo* – Wagner-Nelson

$$A_{abs} = A_t + A_{el} \Rightarrow A_{abs} = V_D \cdot C_t + k_{el} \cdot V_D \cdot AUC_0^t$$

**$A_{abs}$ = qtde. absorvida**
**$A_t$ = qtde. no organsimo**
**$A_{el}$ = qtde. eliminada**

Mas: $A_t = V_D \cdot C_t$

**$V_D$ = vol. distribuição**
**$C_t$ = conc. plasmática**

E: $\frac{dA_{el}}{dt} = k_{el} \cdot A_t$

$\frac{dA_{el}}{dt} = k_{el} \cdot V_D \cdot C_t$

**$k_{el}$ = cte. de vel. eliminação**

$dA_{el} = k_{el} \cdot V_D \cdot C_t \cdot dt$

$A_{el} = k_{el} \cdot V_D \cdot AUC_0^t$

**AUC = área sob a curva Cxt**

## Variáveis *in vivo* – Wagner-Nelson

$A_\infty = F \cdot D$ **F = biodisponibilidade**
**D= dose**

$Cl = \frac{F \cdot D_0}{AUC_0^\infty}$ **Cl = clearance**

$F \cdot D = Cl \cdot AUC_0^\infty$

$Cl = k_{el} \cdot V_D$

$F \cdot D = k_{el} \cdot V_D \cdot AUC_0^\infty$

$A_{abs} = V_D \cdot C_t + k_{el} \cdot V_D \cdot AUC_0^t$

$A_{abs} = V_D \cdot (C_t + k_{el} \cdot AUC_0^t)$

$\frac{A_{abs}}{A_\infty} = \frac{V_D \cdot (C_t + k_{el} \cdot AUC_0^t)}{A_\infty}$

$\frac{A_{abs}}{A_\infty} = \frac{V_D \cdot (C_t + k_{el} \cdot AUC_0^t)}{k_{el} \cdot V_D \cdot AUC_0^\infty}$

$\frac{A_{abs}}{A_\infty} = \frac{C_t + k_{el} \cdot AUC_0^t}{k_{el} \cdot AUC_0^\infty}$

## Variáveis *in vivo* – Wagner-Nelson

Fração absorvida:

$$\frac{A_{abs}}{A_\infty} = \frac{C_t + k_{el} \cdot AUC_0^t}{k_{el} \cdot AUC_0^\infty}$$

Fração a ser absorvida:

$$F_{não abs} = 1 - \frac{A_{abs}}{A_\infty}$$

Decaimento plasmático

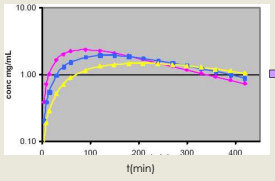
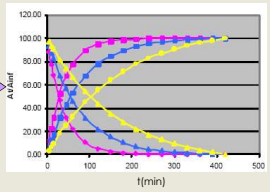



Gráfico Wagner-Nelson




www.uv.es/~mbermejo/DissolutionC

## Variáveis *in vivo* – Loo-Riegelman

$$A_{abs} = A_{1t} + A_{2t} + A_{el}$$

Fração absorvida:

$$F_t = \frac{C_t + k_{el} * AUC_{0-t} + Xp_t / Vc}{k_{el} * AUC_{0-\infty}}$$

Decaimento plasmático

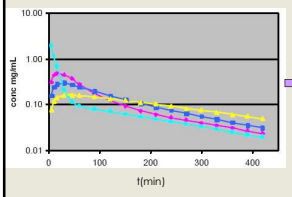
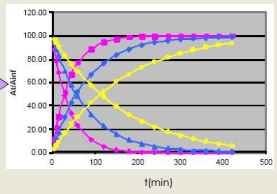



Gráfico Loo-Riegelman




www.uv.es/~mbermejo/DissolutionC

## Variáveis *in vivo* – Deconvolução

- ✓ **Deconvolução**: permite calcular a porcentagem de absorção *in vivo* a partir dos dados obtidos após administração oral e IV do mesmo fármaco.
- ✓ **Convolução**: é a operação inversa, que permite calcular as concentrações plasmáticas a partir dos dados de porcentagem de absorção *in vivo*.

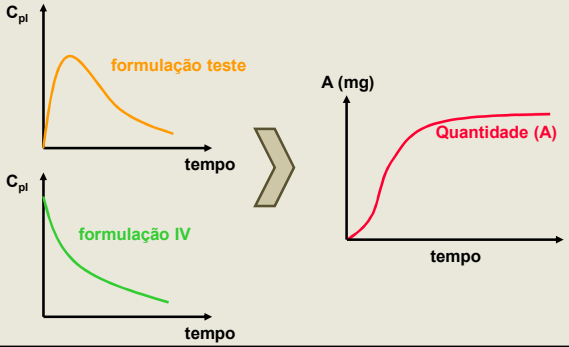
## Variáveis *in vivo* – Deconvolução

Equação geral:

$$C_{VOtn} = \frac{1}{D_{IV}} \sum_{i=1}^{n} \frac{\Delta Ai}{\Delta ti} \bullet \Delta AUC_{IV}^{(tn-ti-1)}_{(tn-ti)}$$

- $C_{VOtn}$: concentração por via oral
- $D_{IV}$: dose IV
- $\frac{\Delta Ai}{\Delta ti}$: velocidade de absorção (quantidade absorvida no intervalo de tempo) ?
- $\Delta AUC_{IV}$: fração da ASC IV

## Variáveis *in vivo* - Deconvolução

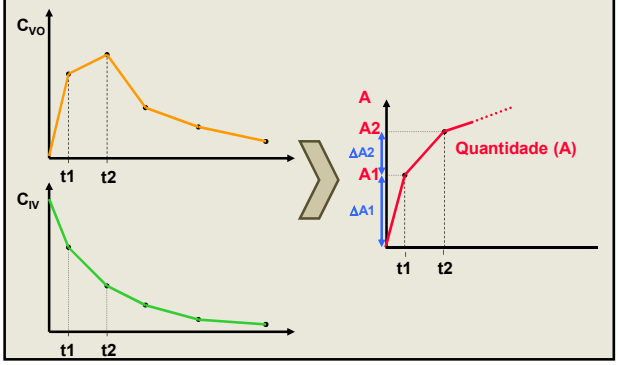



## Variáveis *in vivo* - Deconvlução

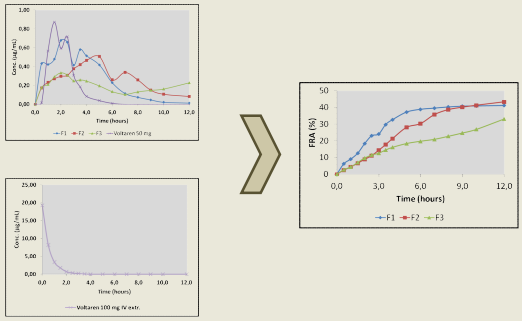
$$C_{VOn} = \frac{1}{D_{IV}} \sum_{i=1}^{n} \frac{\Delta Ai}{\Delta ti} \bullet \Delta AUC_{IV}^{(tn-ti-1)}_{(tn-ti)}$$

| tempo | $C_{VO}$ | $C_{IV}$ |
|---|---|---|
| 0 | 0 | 0 |
| t1 | $C_{VO1}$ | $C_{IV1}$ |
| t2 | $C_{VO2}$ | $C_{IV2}$ |
| tn | $C_{VOn}$ | $C_{IVn}$ |

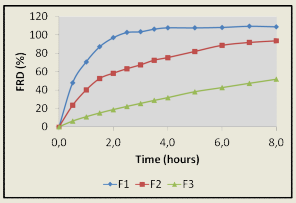
## Variáveis *in vivo* - Deconvolução




## Variáveis *in vivo* - Deconvolução

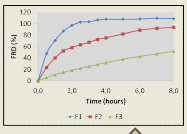


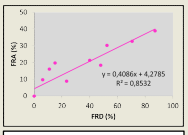

## Variáveis *in vitro* - Dissolução



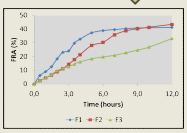

## Correlação nível A

**Característica físico-químicas dissolução *in vitro* Aparato 2, 50 rpm, pH 6,8**



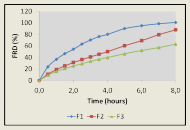

**Propriedades biológicas absorção *in vivo***

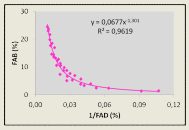



**FAB = 0,4086•FAD + 4,2785**

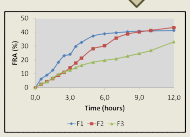
## Correlação nível A

**Característica físico-químicas dissolução *in vitro* Ap. 2, 25 rpm, pH 6,8, sinker**




**Propriedades biológicas absorção *in vivo***




**FAB = 0,0677•(1/FAD)$^{-1,301}$**

## Variáveis *in vivo* - TMR

$$TMR = \frac{AUMC}{AUC}$$

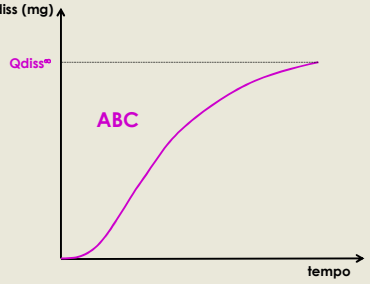
| Time (h) | Conc (µg/mL) | AUC (µg*h/L) | Conc*t (µg*h/mL) | AUMC (µg*h²/L) |
|---|---|---|---|---|
| 0,00 | 0,00 | | 0,00 | |
| 0,50 | 0,21 | 0,05 | 0,10 | 0,03 |
| 1,00 | 0,09 | 0,08 | 0,09 | 0,05 |
| 1,50 | 0,13 | 0,06 | 0,19 | 0,07 |
| 2,00 | 0,33 | 0,11 | 0,65 | 0,21 |
| 2,50 | 0,35 | 0,17 | 0,87 | 0,38 |
| 3,00 | 0,37 | 0,18 | 1,12 | 0,50 |
| 3,50 | 0,48 | 0,21 | 1,67 | 0,70 |
| 4,00 | 0,74 | 0,30 | 2,96 | 1,16 |
| 5,00 | 1,07 | 0,90 | 5,35 | 4,15 |
| 6,00 | 0,65 | 0,86 | 3,91 | 4,63 |
| 7,00 | 0,31 | 0,48 | 2,17 | 3,04 |
| 8,00 | 0,24 | 0,27 | 1,89 | 2,03 |

| AUC (µg*h/L)= | 3,68 | AUMC (µg*h²/L)= | 16,95 |
|---|---|---|---|

| TMR (h)= | 4,60 |
|---|---|

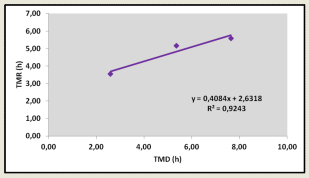
## Variáveis *in vitro* - TMD

$$TMD = \frac{ABC}{Qdiss^{\infty}}$$




## Correlação nível B

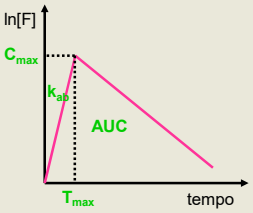
| Formulação | TMD (h) | TMR (h) |
|---|---|---|
| F1 | 2,60 | 3,54 |
| F2 | 5,36 | 5,16 |
| F3 | 7,65 | 5,57 |




**TMR = 0,4084•TMD + 2,6318**

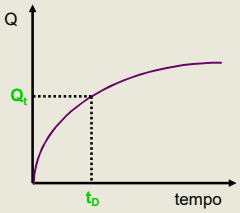
## Variáveis *in vivo*

- ✓ Concentração máxima (Cmax);
- ✓ Área sob a curva "concentração plasmática vs tempo" parcial e total ($AUC_{0-t}$, $AUC_{\infty}$);
- ✓ Tempo para atingir Cmax (Tmax);
- ✓ Constante de velocidade de absorção.




## Variáveis *in vitro*

- ✓ Quantidade dissolvida;
- ✓ Tempo de dissolução;
- ✓ Constante de velocidade de dissolução.




## Variáveis *in vitro*

**Ordem zero:** $Q_t = Q_0 + k_0 t$

**Primeira ordem:** $\log Q_t = \log Q_0 + \frac{k_1 t}{2{,}303}$

**Higuchi:** $Q_t = k_H \sqrt{t}$

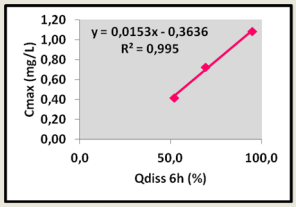
**Hixson-Crowell:** $\sqrt[3]{Q_t} - \sqrt[3]{Q_r} = k_S t$

**Korsmeyer-Peppas:** $\frac{M_t}{M_{\infty}} = k_K t^n$

**$Q_t$: quantidade dissolvida**
**$Q_0$: quantidade inicial dissolvida**
**$Q_i$: quantidade inicial n f.f.**
**$Q_r$: quantidade remanescente na f.f.**
**$M_t/M_{\infty}$: fração dissolvida**
**$k_0$: constante de ordem zero**
**$k_1$: constante de primeira ordem**
**$k_H$: constante de Higuchi**
**$k_S$: constante de Hixson-Crowell**
**$k_K$: constante de Korsmeyer**

## Correlação nível C

| Formulação | $Q_{diss\ 6h}$ (%) | $C_{max}$ (mg/L) |
|---|---|---|
| F1 | 95,0 | 1,08 |
| F2 | 69,2 | 0,72 |
| F3 | 52,1 | 0,42 |

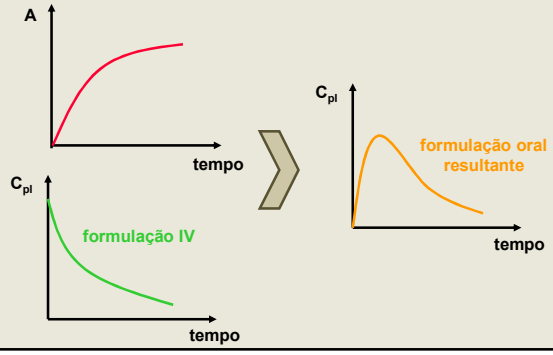



**$C_{max}$ = 0,0153•$Q_{diss6h}$ – 0,3636**

## 5 Avaliação da correlação obtida

- ✓ Previsibilidade interna: baseada nos dados utilizados para definir o modelo de correlação IVIV;
- ✓ Previsibilidade externa: baseada em conjuntos de dados adicionais.

## Correlação nível A - Convolução



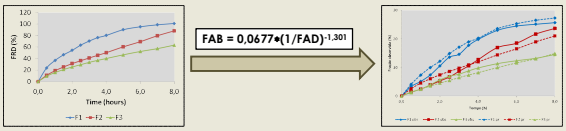

## Correlação nível A - Convolução

Equação geral:

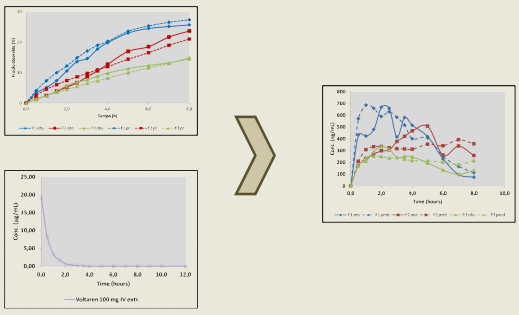
$$C_{VOtn} = \frac{1}{D_{IV}} \sum_{i=1}^{n} \frac{\Delta Ai}{\Delta ti} \bullet \Delta AUC_{IV}^{(tn-ti-1)}_{(tn-ti)}$$

- concentração por via oral ?
- dose IV
- velocidade de absorção (obtida a partir da correlação IVIV)
- fração da ASC IV

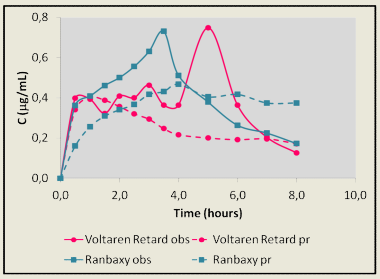
## Correlação nível A - Previsibilidade interna




## Correlação nível A - Previsibilidade interna



## Correlação nível A - Previsibilidade externa



## Correlação nível B

$TMR = 0{,}4084 * TMD + 2{,}6318$

| Formulação | TMD (h) | $TMR_{obs}$ (h) | $TMR_{prev}$ (h) | Erro (%) |
|---|---|---|---|---|
| F1 | 2,60 | 3,54 | 3,69 | 4,4 |
| F2 | 5,36 | 5,16 | 4,82 | -6,6 |
| F3 | 7,65 | 5,57 | 5,75 | 3,3 |

## Correlação nível C

$C_{max} = 0{,}0153 * Q_{diss6h} - 0{,}3636$

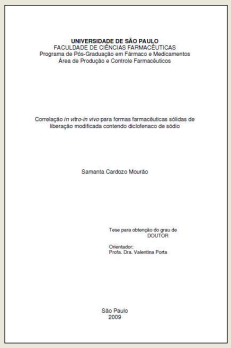
| Formulação | $Q_{diss\ 6h}$ (%) | $C_{max\ obs}$ (mg/L) | $C_{max\ prev}$ (mg/L) | Erro (%) |
|---|---|---|---|---|
| F1 | 95,0 | 1,08 | 1,09 | 0,7 |
| F2 | 69,2 | 0,72 | 0,69 | -4,0 |
| F3 | 52,1 | 0,42 | 0,43 | 3,5 |
| Ranbaxy | 77,5 | 1,00 | 0,82 | -17,8 |
| Voltaren Retard | 61,5 | 0,81 | 0,58 | -28,7 |

## Correlação nível C

$C_{max} = 0{,}0169 * Q_{diss8h} - 0{,}6774$

| Formulação | $Q_{diss\ 8h}$ (%) | $C_{max\ obs}$ (mg/L) | $C_{max\ prev}$ (mg/L) | Erro (%) |
|---|---|---|---|---|
| F1 | 100,7 | 1,08 | 1,02 | -5,0 |
| F2 | 88,0 | 0,72 | 0,81 | 12,0 |
| F3 | 63,1 | 0,42 | 0,39 | -7,0 |
| Ranbaxy | 95,4 | 1,00 | 0,94 | -6,5 |
| Voltaren Retard | 71,1 | 0,81 | 0,52 | -35,3 |

## Informações adicionais


UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

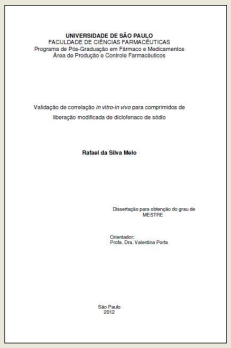
Correlação *in vitro-in vivo* para formas farmacêuticas sólidas de liberação modificada contendo diclofenaco de sódio

Samanta Cardozo Mourão

Tese para obtenção do grau de DOUTOR

Orientador: Profa. Dra. Valentina Porta

São Paulo 2009


UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS
Programa de Pós-Graduação em Fármaco e Medicamentos
Área de Produção e Controle Farmacêuticos

Validação de correlação *in vitro-in vivo* para comprimidos de liberação modificada de diclofenaco de sódio

Rafael da Silva Melo

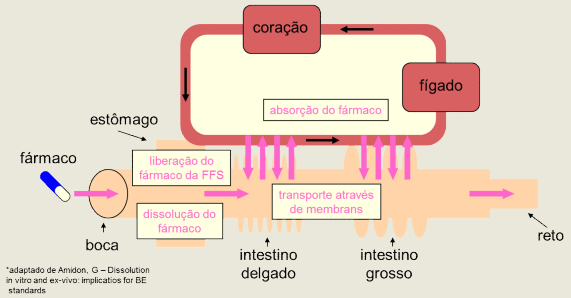
Dissertação para obtenção do grau de MESTRE

Orientador: Profa. Dra. Valentina Porta

São Paulo 2012

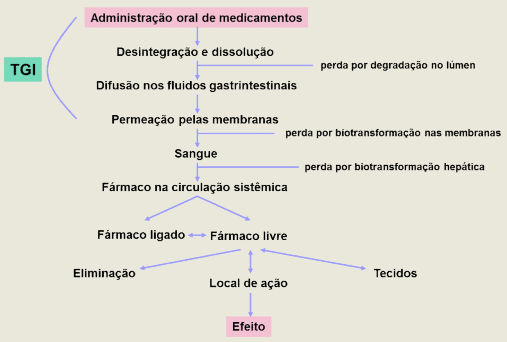
## SCB e CIVIV

**Movimento do fármaco através do TGI*:**




*adaptado de Amidon, G – Dissolution in vitro and ex-vivo: implicatios for BE standards

## SCB e CIVIV



## SCB e CIVIV

| Classe | Sol. | Per. | Expectativa de correlação IVIV |
|---|---|---|---|
| I | Alta | Alta | Positiva para vel. diss. < vel. esv. gástrico |
| II | Baixa | Alta | Positiva se vel. diss. *in vitro* ≈ vel. diss. *in vivo* |
| III | Alta | Baixa | Limitada ou negativa |
| IV | Baixa | Baixa | Limitada ou negativa |

## SCB e CIVIV

- ✓ fármaco:
  - ✓ classe biofarmacêutica
  - ✓ a dissolução deve ser o fator limitante da absorção

## CIVIV

- ✓ **FDA**: corresponde a uma relação causal entre dois parâmetros, no caso, a **velocidade de dissolução *in vitro*** e a **velocidade de entrada *in vivo***.