

CORRELAÇÃO *IN VITRO-IN VIVO* CIVIV

Profa. Dra. Sílvia Storpirtis

Dr. José Eduardo Gonçalves

Maio, 2013

CONTEÚDO

1. Conceitos relacionados à correlação de dados.
2. Níveis de correlação.
3. Construção da CIVIV.
4. Exemplos e aplicações.





CONCEITOS USP - FDA

USP: “Estabelece uma relação racional entre uma propriedade biológica ou um parâmetro derivado de uma propriedade biológica, produzida por uma formulação, e uma propriedade físico- química ou característica de uma formulação”

FDA: “CIVIV é um modelo matemático preditivo que descreve a relação entre uma propriedade *in vitro* de uma formulação e uma resposta relevante *in vivo*”

in vitro ➡ velocidade ou a extensão de dissolução ou liberação

in vivo ➡ concentração plasmática ou a quantidade de fármaco absorvido



Ministério da Saúde
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

CONCEITOS ANVISA

ANVISA: “Refere-se ao 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”.



APLICAÇÕES DO ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

“O ensaio de dissolução é uma ferramenta simples e econômica que pode assegurar a **qualidade** e o **desempenho** da formulação farmacêutica”



DADOS IN VITRO ENSAIO DE DISSOLUÇÃO

“O ensaio de dissolução é uma ferramenta simples e econômica que pode assegurar a **qualidade** e o **desempenho** da formulação farmacêutica”

Desenvolvimento de
formulações

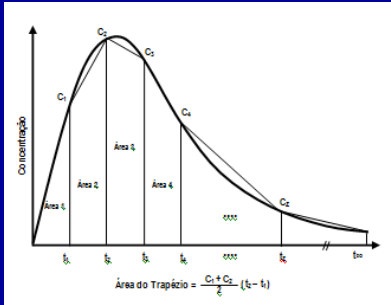
Comparação entre lotes

Avaliação de alterações de
escala de produção ou
modificação de formulações

Prever problemas de BE
CIVIV

Controle do processo de
fabricação

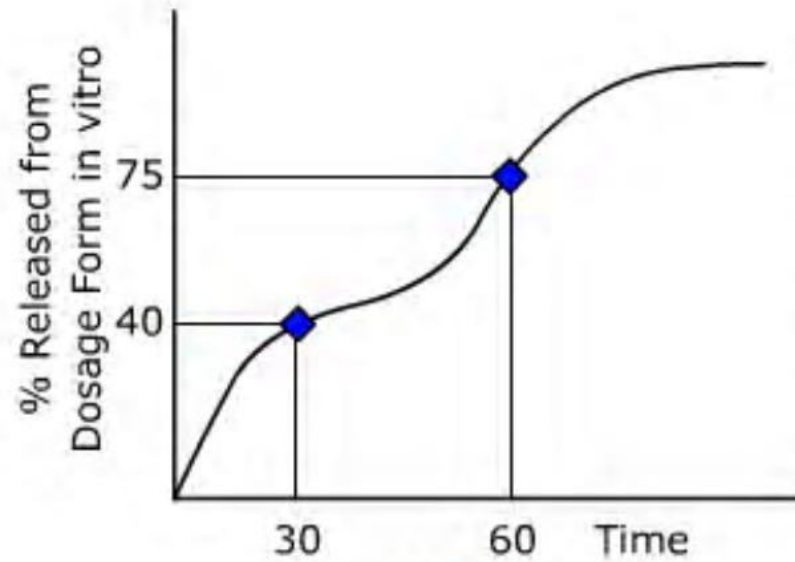
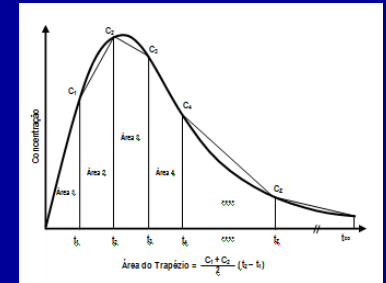
DADOS *IN VIVO*



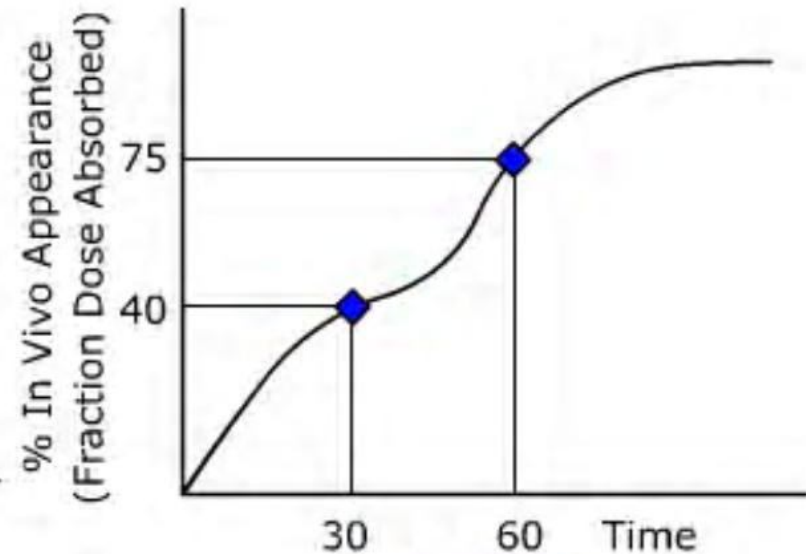
Dados obtidos em estudo farmacocinético de determinação da concentração plasmática de fármaco após a administração de um medicamento em estudo controlado



DESENVOLVIMENTO DE UM MÉTODO CIVIV



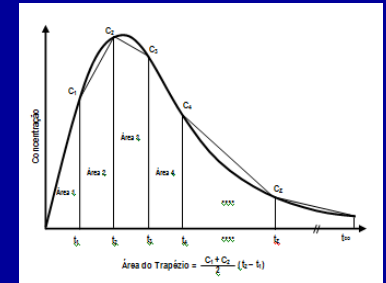
In Vitro



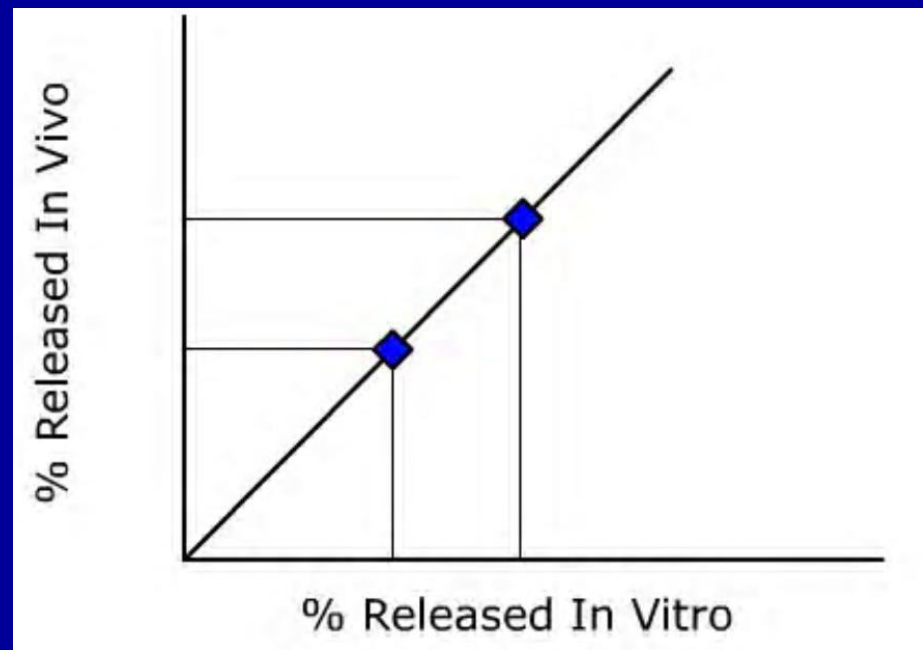
In Vivo



DESENVOLVIMENTO DE UM MÉTODO CIVIV

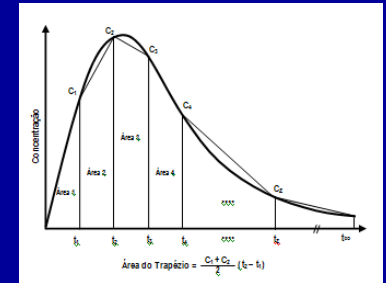


Plotando os dados de ambos estudos em um gráfico, cada conjunto de dados em um gráfico, obtemos a CIVIV:



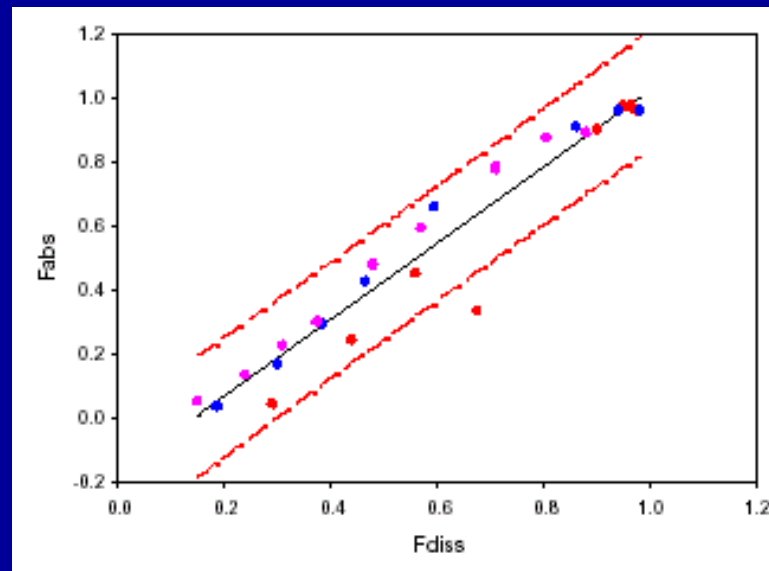


NÍVEIS DE CIVIV



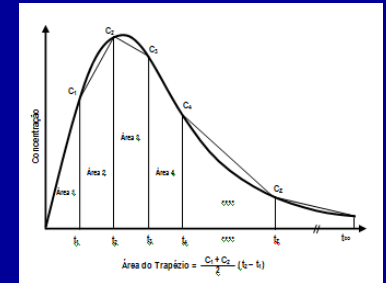
Nível A

Comparação ponto a ponto entre a dissolução *in vitro* e a absorção *in vivo* a partir da forma farmacêutica



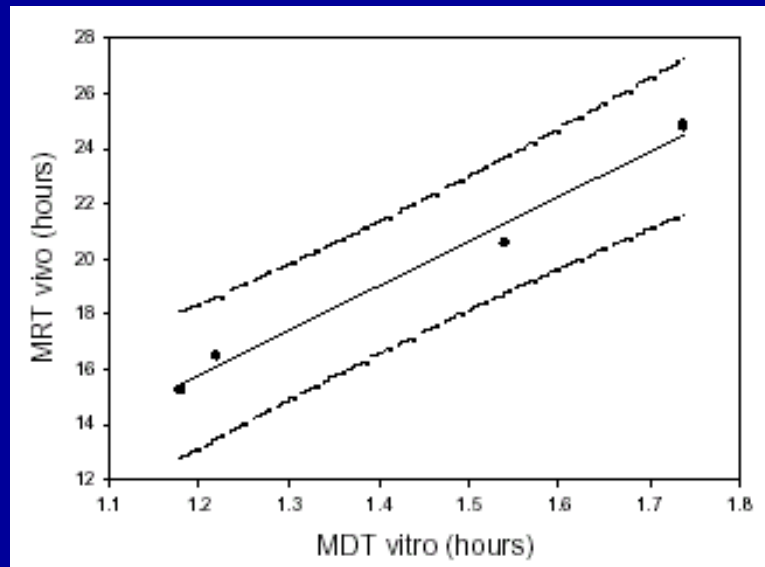


NÍVEIS DE CIVIV



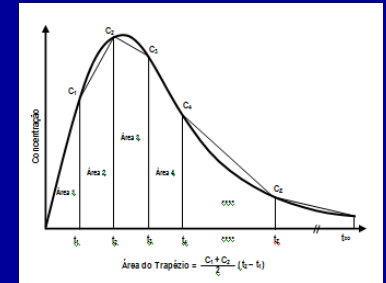
Nível B

Compara o tempo médio de dissolução (TMD) *in vitro* com o tempo de residência médio (TRM) *in vivo*



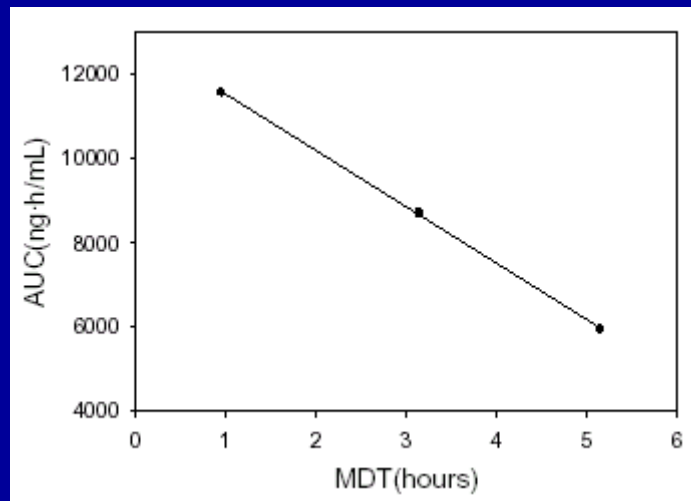


NÍVEIS DE CIVIV



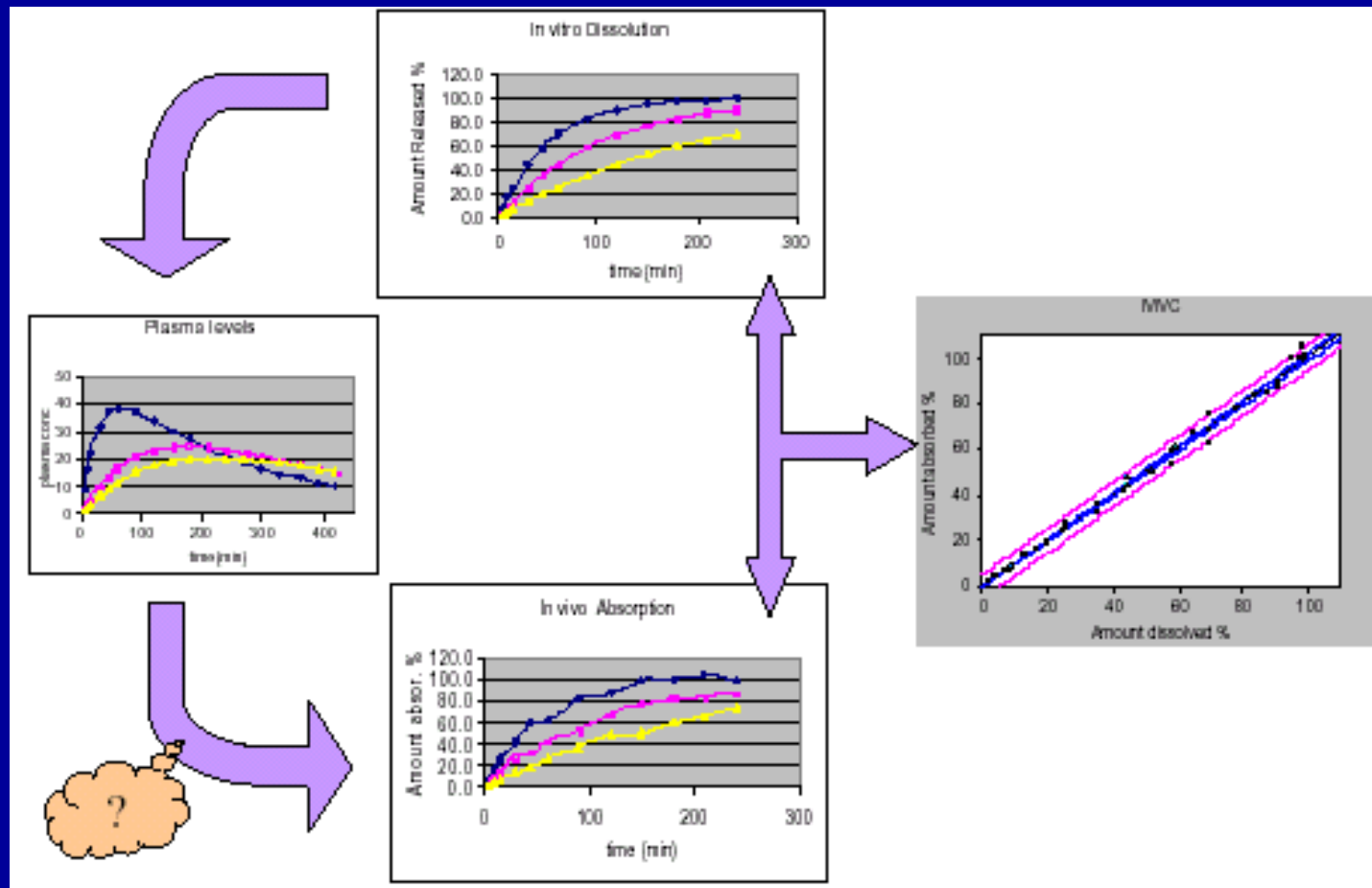
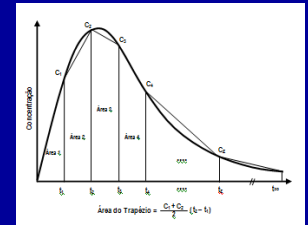
Nível C

É a comparação em um único ponto da quantidade de fármaco dissolvido com um parâmetro farmacocinético, como ASC ou $C_{máx}$



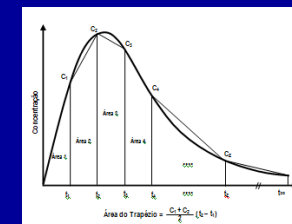


ESTABELECENDO CIVIV



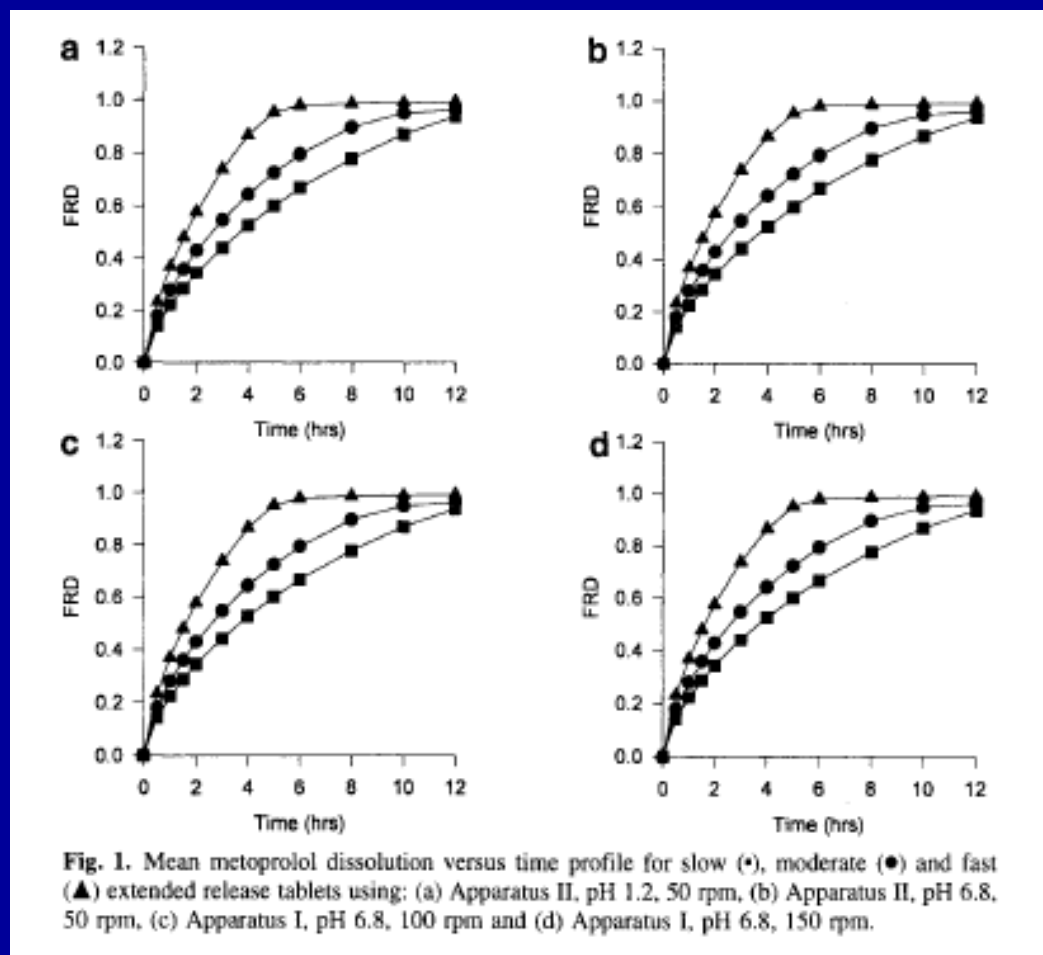


ESTABELECENDO CIVIV



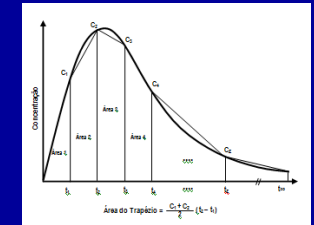
Desenvolvimento do ensaio de dissolução 3 formulações com características de liberação do fármaco bem distintas

Testar várias condições do ensaio





ESTABELECENDO CIVIV



Condução do estudo farmacocinético com as 3 formulações com características de absorção do fármaco bem distintas

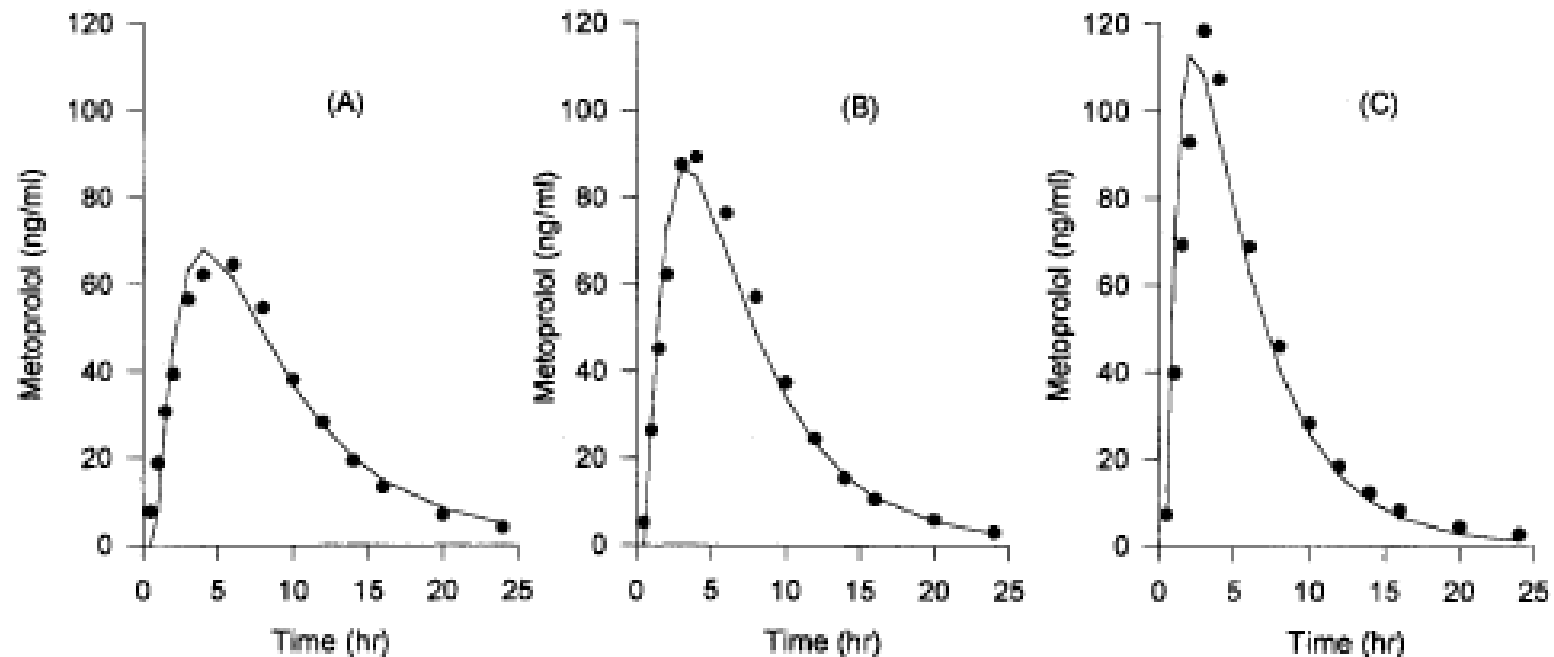
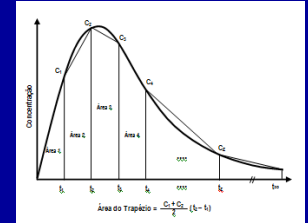


Fig. 4. Observed (●) and predicted (—) metoprolol plasma concentration for the (A) slow, (B) moderate and (C) fast releasing formulation using apparatus I, pH 6.8 150 rpm and the S/M/F IVIVC model.

EDDINGTON, N.D.; MARROUM, P.; UPPOOR, R.; HUSSAIN, A.; AUGSBURGER, L. Development and internal validation of an *in vitro* – *in vivo* correlation for a hydrophilic metoprolol tartrate extended release tablet formulation. *Pharm. Research*. n.3, v.15, p. 466-473, 1998



ESTABELECENDO CIVIV



DETERMINAÇÃO DA FRAÇÃO ABSORVIDA

Método de Wagner-Nelson

Modelo de 1 compartimento

Método de Loo-Riegelmann

Modelo de 2 compartimentos

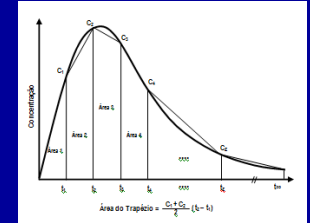
Outros métodos

Método dos resíduos

Utilizando convolução e deconvolução



ESTABELECENDO CIVIV



DETERMINAÇÃO DA FRAÇÃO ABSORVIDA

Método de Wagner-Nelson

Fração absorvida (FA)

$$FA = \frac{FA_{0-t}}{FA^{\infty}} = \frac{Cp + k \cdot [ASC]_0^t}{k \cdot [ASC]_0^{\infty}}$$

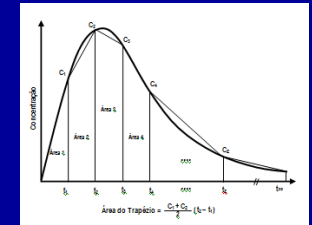
Fração não-absorvida (FA)

$$FNA = 1 - \frac{FA_{0-t}}{FA^{\infty}} = 1 - \frac{Cp + k \cdot [ASC]_0^t}{k \cdot [ASC]_0^{\infty}}$$

Cp	t	ASC _{0-t} parcial	ASC _{0-t} acumulativa	ASC _{0-t} acumulativa k	(ASC _{0-t} acumulativa k) + Cp(t)	$\frac{[X_A]_t}{[X_A]_{\infty}}$	$1 - \frac{[X_A]_t}{[X_A]_{\infty}}$	$(1 - [X_A]_t / [X_A]_{\infty})$



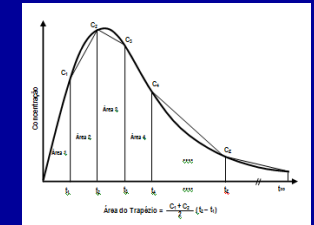
ESTABELECENDO CIVIV



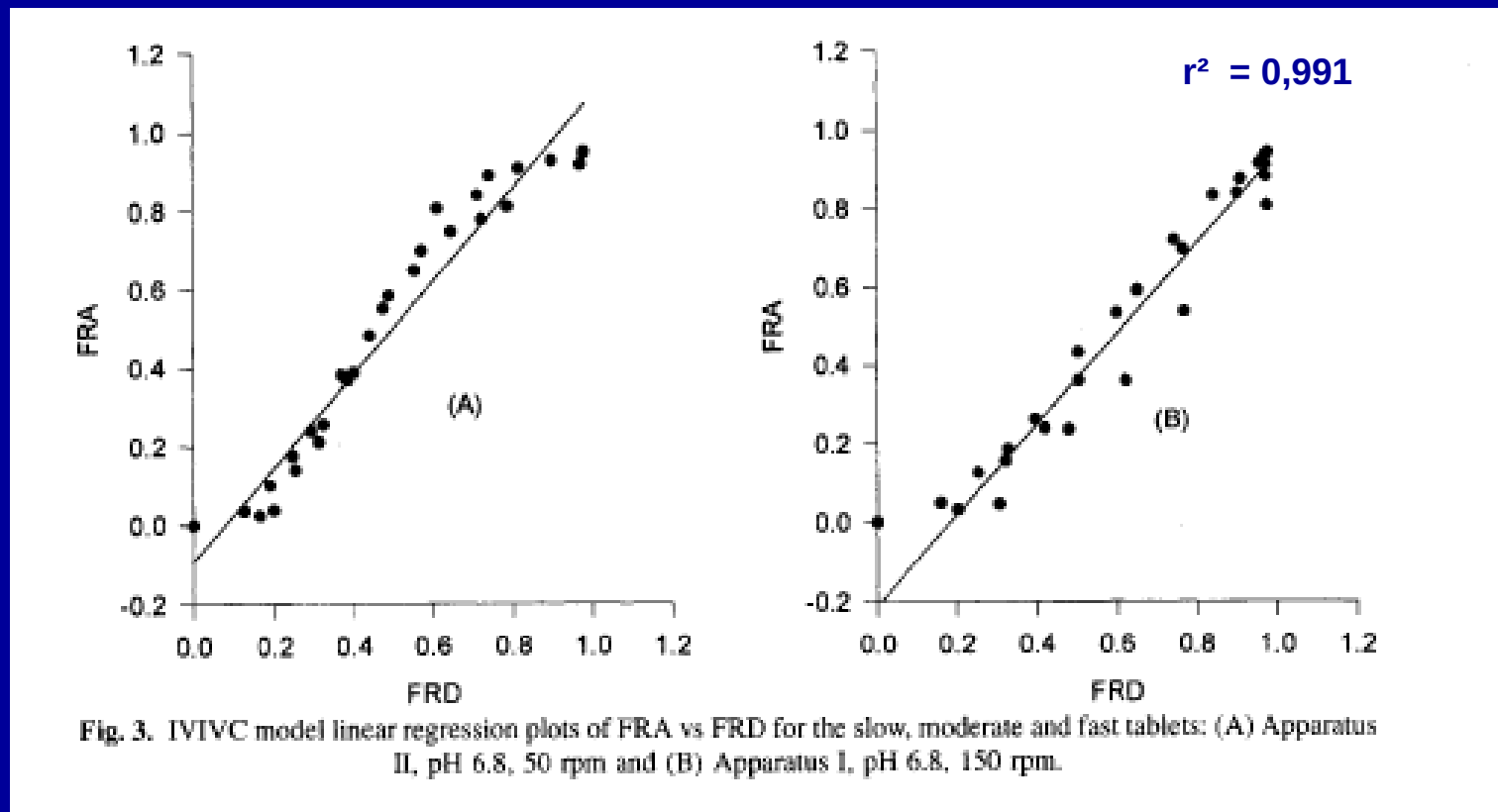
Tempo (h)	Cp (mg/L)	$[ASC]_{tn-1}^m$	$[ASC]_0^t$	$k \cdot [ASC]_0^t$	$C_p + k \cdot [ASC]_0^t$	$\frac{FA_{0-t}}{FA^\infty}$
0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0
1,0	1,2	0,6	0,6	0,12	1,32	0,27
2,0	1,8	1,5	2,1	0,42	2,22	0,45
3,0	2,1	1,95	4,05	0,81	2,91	0,59
4,0	2,2	2,15	6,2	1,24	3,44	0,70
5,0	2,2	2,2	8,4	1,68	3,88	0,79
6,0	2,0	2,1	10,5	2,1	4,1	0,84
8,0	1,7	3,7	14,2	2,84	4,54	0,93
10,0	1,3	3,0	17,2	3,44	4,74	0,97
12,0	1,0	2,3	19,5	3,9	4,9	1,00
∞	0,0	5,0	24,5	4,9	4,9	-



ESTABELECENDO CIVIV



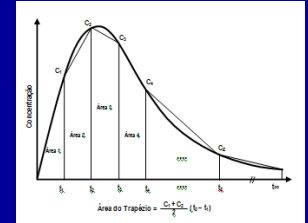
Plotar os dados de fração absorvida e fração dissolvida nos mesmos tempos



EDDINGTON, N.D.; MARROUM, P.; UPPOOR, R.; HUSSAIN, A.; AUGSBURGER, L. Development and internal validation of an *in vitro* – *in vivo* correlation for a hydrophilic metoprolol tartrate extended release tablet formulation. *Pharm. Research*. n.3, v.15, p. 466-473, 1998



ESTABELECENDO CIVIV



Método de Loo-Riegelmann

$$FA = \frac{FA_{0-t}}{FA^{\infty}} = \frac{C_p + k_{10} \cdot [AUC]_0^t + \frac{D_t}{V_p}}{k_{10} \cdot [AUC]_0^{\infty}}$$

Quantidade no compartimento central

$$\begin{aligned} \frac{(X_2)_t}{V_1} &= \left(\frac{X_2}{V_1} \right)_{t_{n-1}} \cdot e^{-K_{21} \Delta t} + \frac{K_{12}}{K_{21}} \cdot (C_1)_{t_{n-1}} (1 - e^{-K_{21} \Delta t}) + \\ &+ \frac{K_{12} \cdot \Delta C \cdot \Delta t}{2} \end{aligned}$$

Quantidade no compartimento
periférico

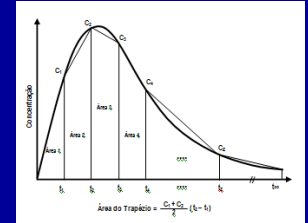
Para modelo de dois compartimentos

Necessita dos dados de administração i.v. (k12e k21)

a precisão do método aumenta com o número de amostras



ESTABELECENDO CIVIV



Outros métodos Deconvolução

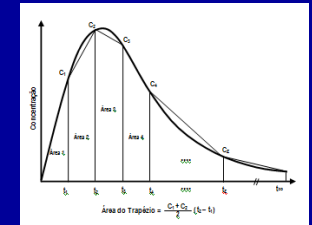
Modelo independente
Introduzido por RESCIGNO & SEGRE, 1966

USO LIMITADO

Concentrações plasmáticas devem ser medidas
em mesmo intervalo de tempo após administração
i.v.e oral



ESTABELECENDO CIVIV



Outros métodos Deconvolução

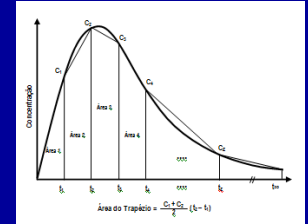
$$FNA_{\Delta t} = \frac{Cp_2^{p.o.}}{Cp_1^{p.o.}} - \frac{Cp_2^{i.v.}}{Cp_1^{i.v.}} \cdot FNA_{t0}$$

$$FNA_{2\Delta t} = \frac{Cp_3^{p.o.}}{Cp_1^{p.o.}} - \frac{Cp_2^{i.v.}}{Cp_1^{i.v.}} \cdot FNA_{\Delta t} - \frac{Cp_3^{i.v.}}{Cp_1^{i.v.}} \cdot FNA_{t0}$$

$$FNA_{3\Delta t} = \frac{Cp_4^{p.o.}}{Cp_1^{p.o.}} - \frac{Cp_2^{i.v.}}{Cp_1^{i.v.}} \cdot FNA_{2\Delta t} - \frac{Cp_3^{i.v.}}{Cp_1^{i.v.}} \cdot FNA_{\Delta t} - \frac{Cp_4^{i.v.}}{Cp_1^{i.v.}} \cdot FNA_{t0}$$



DESAFIOS da CIVIV



O teste de dissolução não deve ser **MUITO** nem **POUCO** sensível

A CIVIV deve ser demonstrada em pelo menos duas formulações diferentes

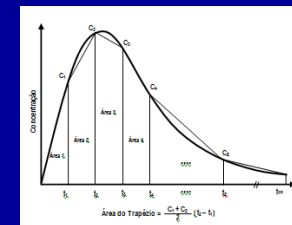
Validação da correlação

Alto custo, necessários 3 estudos *in vivo*.



CIVIV

Publicações recentes



1

Ochoa L, Igartua M, Hernández RM, Solinís MA, Gascón AR, Pedraz JL. [In vivo evaluation of two new sustained release formulations elaborated by one-step melt granulation: level A in vitro-in vivo correlation.](#) Eur J Pharm Biopharm. 2010 Jun;75(2):232-7

2

Macha S, Yong CL, Darrington T, Davis MS, MacGregor TR, Castles M, Krill SL. [In vitro-in vivo correlation for nevirapine extended release tablets.](#) Biopharm Drug Dispos. 2009 Dec;30(9):542-50

3

Shah HJ, Subbaiah G, Patel DM, Patel CN. [In vitro-in vivo correlation of modified release dosage form of lamotrigine.](#) Biopharm Drug Dispos. 2009 Dec;30(9):524-31.

4

Jantratid E, De Maio V, Ronda E, Mattavelli V, Vertzoni M, Dressman JB. [Application of biorelevant dissolution tests to the prediction of in vivo performance of diclofenac sodium from an oral modified-release pellet dosage form.](#) Eur J Pharm Sci. 2009 Jun 28;37(3-4):434-41

5

Kovacević I, Parojčić J, Homsek I, Tubić-Grozdanis M, Langguth P. Justification of biowaiver for carbamazepine, a low soluble high permeable compound, in solid dosage forms based on IVIVC and gastrointestinal simulation. [Mol Pharm.](#) 2009 Jan-Feb;6(1):40-7

Referências Bibliográficas

STORPIRTIS, S.; GONÇALVES, J.E.; CHIANN, C.; GAI, M.N. Biofarmacotécnica. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2009.

STORPIRTIS, S.; GAI, M.N.; CAMPOS, D.R.; GONÇALVES, J.E. Farmacocinética básica e aplicada. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 2011.

www.uv.es/~mbermejo/DissolutionC

BRASIL. Leis, decretos, etc. Resolução RE nº 482, de 19 de março de 2002 *Diário Oficial da União*, Brasília, 20 de março de 2002. Seção 1. [A Agência Nacional de Vigilância Sanitária aprova o guia de correlação para estudos in vitro – in vivo (CIVIV)]. 2002.

CHILUKURI, D.M.; SUNKARA, G.; YOUNG, D. Pharmaceutical product development: *in vitro* – *in vivo* correlation. *Drugs na pharmaceutical sciences*, v.165. New York-USA, 1ed., pp.24, 207

EDDINGTON, N.D.; MARROUM, P.; UPPOOR, R.; HUSSAIN, A.; AUGSBURGER, L. Development and internal validation of an *in vitro* – *in vivo* correlation for a hydrophilic metoprolol tartrate extended release tablet formulation. *Pharm. Research*. n.3, v.15, p. 466-473, 1998.

NEGRIN, C.M.; DELGADO, A.; LLABRÉS, M.; ÉVORA, C. Methadone implants for methadone maintenance treatment. *In vitro* and *in vivo* animal studies. *J. Controlled Release*. v.95, p.412-421, 2004.

UPPOOR, V.R.S. Regulatory perspectives on *in vitro* (dissolution)/ *in vivo* (bioavailability) correlations. *J. Controlled Release*. n.702, p.127-132, 2001.

YASIR, M.; ASIF, M.; AMMEDUZAFAR; CHAUHAN, I; SINGH, A.P. *In vitro*- *in vivo* correlation: a review. *Drug Intention Today*. n.2, v.6, p. 282-286, 2010.

ZHAO, L.; LI, Y.; FANG, L.; HE, Z.; LIU, X.; WANG, L.; XU, Y.; REN, C. Transdermal delivery of tolterodine by O-acymenthol: *in vitro*-*in vivo* correlation. *Int. J. Pharmaceutics*. v.374, p.73-81, 2009.