

# ESTUDOS DE CORRELAÇÃO *IN VITRO IN VIVO*

Consulta pública nº 1.148, de 15 de fevereiro de 2023

Profa. Dra. Jacqueline de Souza

Docente da Escola de Farmácia - UFOP

Portaria

Nº178

16/03/2022



## Grupo de trabalho com objetivo de elaborar um capítulo sobre CIVIV a ser incorporado na Farmacopeia Brasileira

Ana Carolina Emídio Dias ( Gerência Geral de Medicamentos e Produtos Biologicos - GGMED- Anvisa)



Chang Chiann ( Universidade de São Paulo - USP)



Daniel Rossi de Campos (Universidade São Francisco – USF/SP)



Eunice Mayumi Suenaga (Universidade Federal de São Paulo – UNIFESP)



Isabela da Costa César ( Universidade Federal de Minas Gerais –UFMG)

Portaria

Nº178

16/03/2022

## Grupo de trabalho com objetivo de elaborar um capítulo sobre CIVIV a ser incorporado na Farmacopeia Brasileira



Jacqueline de Souza ( Universidade Federal de Ouro Preto – UFOP)



Leonardo de Souza Teixeira ( Instituto de Ciências Farmacêuticas – ICF/GO)



Sílvia Storpirtis (Fundação Instituto de Pesquisas Farmacêuticas – FipFarma/SP)



Teresa Cristina Tavares Dalla Costa ( Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRGS)

A CIVIV se refere ao estabelecimento de um **modelo matemático** que descreve a relação entre uma **propriedade *in vitro* do fármaco** contido em uma forma farmacêutica e uma **métrica farmacocinética relevante *in vivo***.

Liberação/dissolução do fármaco em função do tempo a partir da forma farmacêutica sob condições experimentais determinadas

Área sob a curva de concentrações plasmáticas do fármaco *versus* tempo (ASC)  
Concentração plasmática máxima (C<sub>max</sub>)  
Fração absorvida (após administração da forma farmacêutica)

## Emprego dos estudos de CIVIV

Formas farmacêuticas sólidas de administração oral para as quais a dissolução no **trato gastrointestinal** é um fator limitante para a **absorção**

Complexidade da via de administração oral

Mecanismos que podem constituir barreiras à absorção

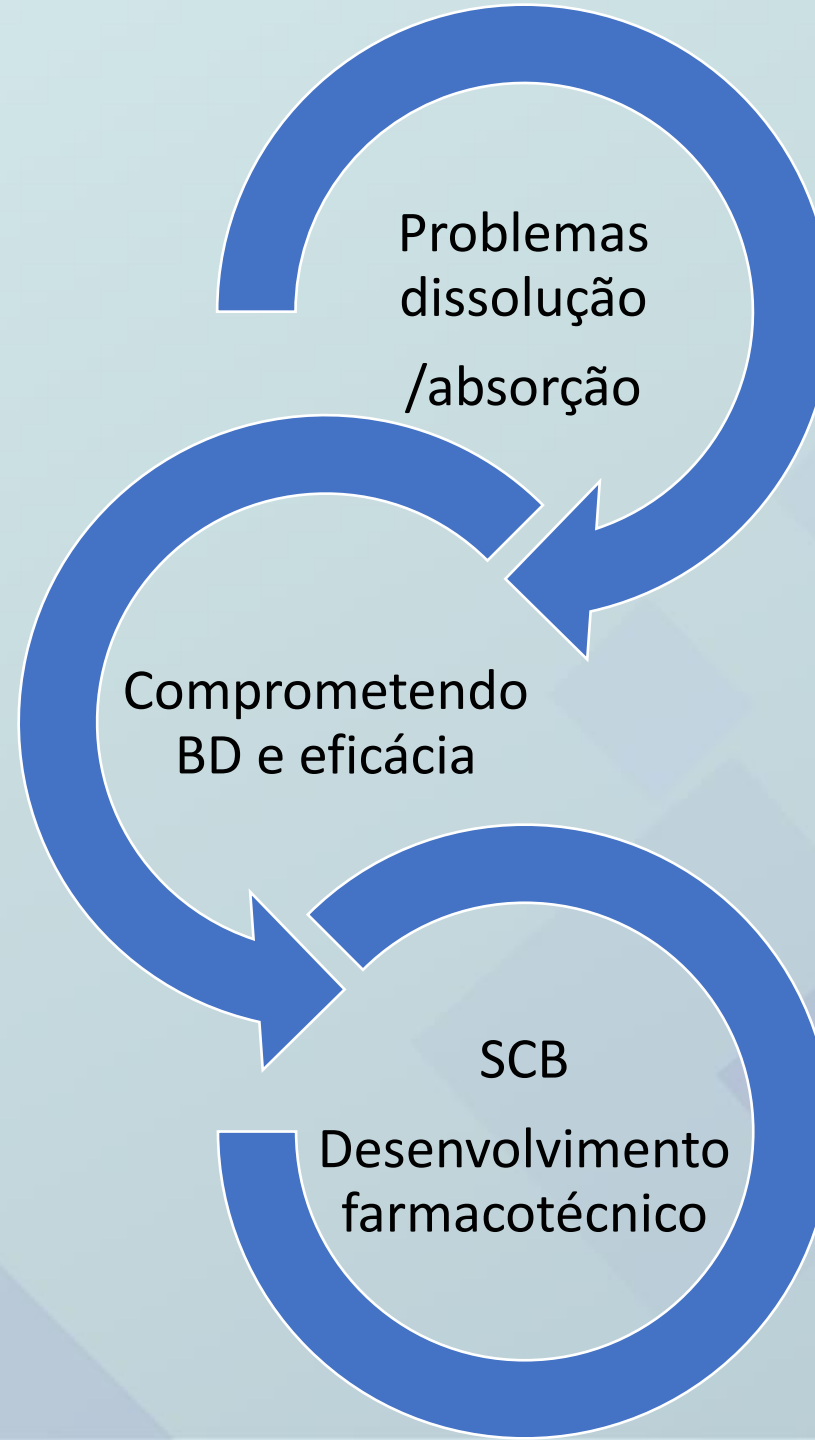
Características físico-químicas do fármaco

Forma farmacêutica

Composição do medicamento

Processo produtivo.

## Formas Farmacêuticas sólidas administradas por via oral



Obtenção CIVIV

Formas  
farmacêuticas de  
liberação  
modificada

Formas  
farmacêuticas de  
liberação imediata  
contendo fármaco  
Classe II (SCB)

---

## Capítulo

### Se refere

Ao desempenho *in vitro* e *in vivo* de formas farmacêuticas sólidas de administração oral

---

Abordagem geral dos métodos relacionados ao estabelecimento da CIVIV

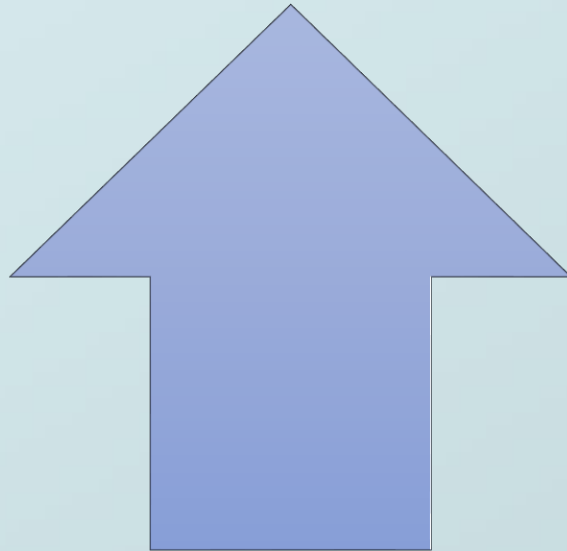
---

Métodos empregados para a CIVIV de formulações complexas (formulações intramusculares (*depot*), implantes, produtos transdérmicos e produtos inalatórios)

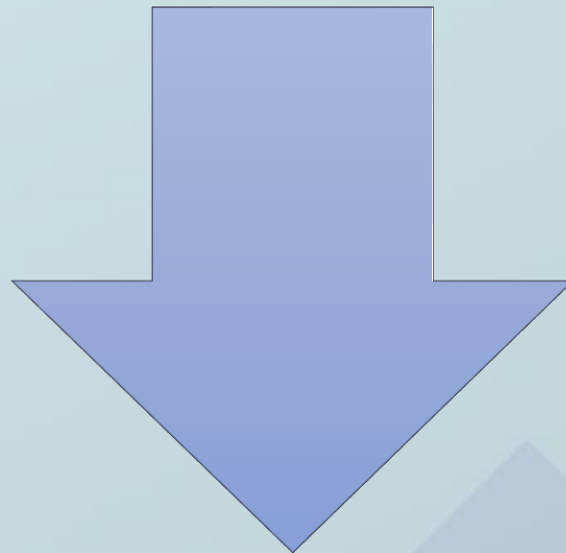
---



## CIVIV preditiva



Sim - subsidiar a bioisenção (para fins de mudanças pós-registro de medicamentos)



Não - relação *in vitro-in vivo* (desenvolvimento farmacotécnico dos produtos)



FARMACOPEIA  
BRASILEIRA

## Níveis de CIVIV

## Correlação de Nível A

- Representa uma relação ponto a ponto entre a velocidade de dissolução *in vitro* do fármaco, a partir da forma farmacêutica e, a velocidade de dissolução *in vivo*, obtida a partir da ASC.
  - Diretamente sobreponíveis ou
  - utilização de uma constante (fator de escala).

## Correlação de Nível A

- Geralmente, obtida por :
  - 1- Deconvolução da ASC para obtenção da curva da fração de fármaco absorvida *versus* tempo (curva da velocidade de dissolução *in vivo*)

# Curva de fração absorvida versus tempo efetuada pelo uso de técnicas de equilíbrio de massa modelo dependentes

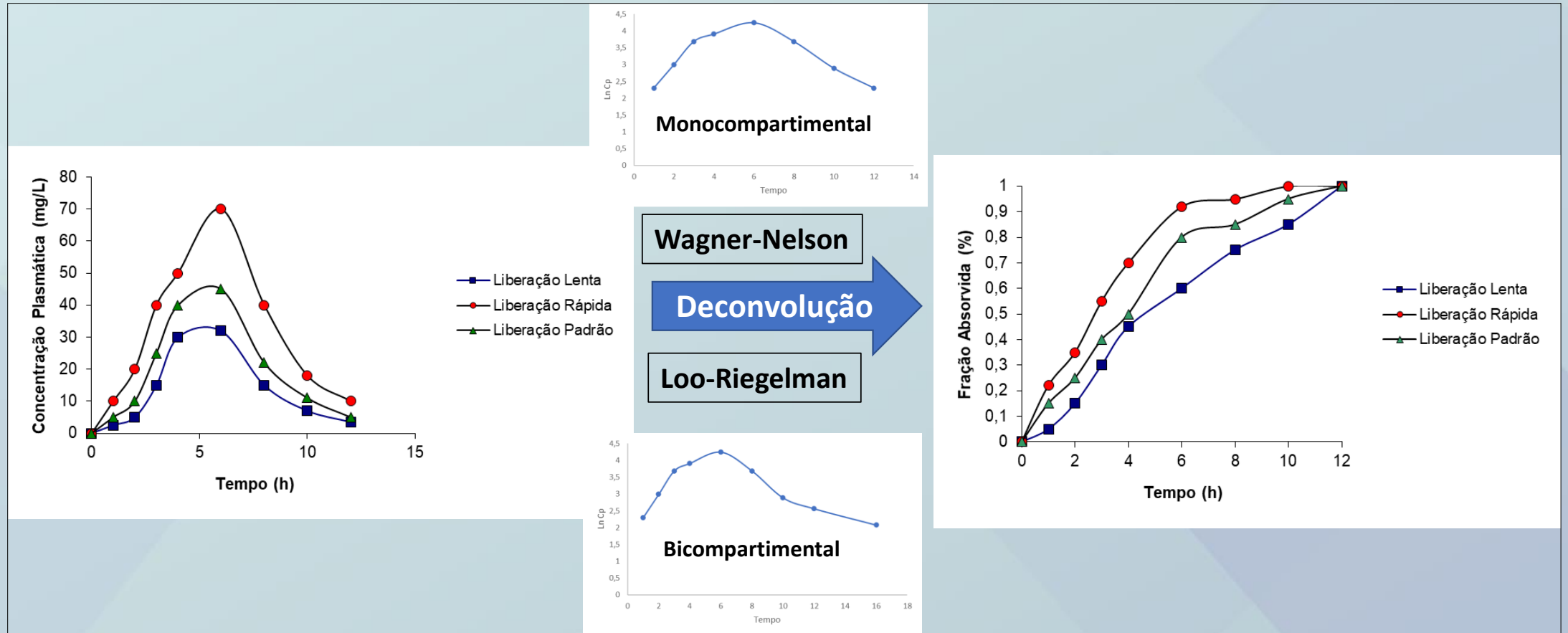


Ilustração da deconvolução modelo dependentes

## Correlação de Nível A

2- Comparação entre a fração do fármaco absorvida e a dissolvida *in vitro*, para os mesmos tempos.

## Correlação de Nível A - vantagens

- O perfil de dissolução *in vitro* pode servir como substituto dos dados de absorção do fármaco determinados *in vivo*.
- Estabelecimento de
  - procedimento de controle de qualidade preditivo do comportamento *in vivo* do IFA a partir do medicamento;
  - dos limites de aceitação da variabilidade da curva de dissolução *in vitro*.

Características físico-químicas  
dissolução *in vitro*

CIVIV

Propriedades Biológicas  
Absorção *in vivo*

Teoria estatística dos momentos  
Tempo Médio de Dissolução

B

Teoria estatística dos momentos  
Tempo Médio de Residência

Parâmetros de dissolução *in vitro*  
como T 50%, T 90%

C

Métricas farmacocinéticas  
 $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , ASC

Ao menos 3 tempos do perfil de  
dissolução *in vitro*

C  
multi  
plo

Uma ou varias métricas  
farmacocinéticas  
 $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , ASC

Relação nível D não é quantitativa, sendo apenas uma ordem de classificação, comparando perfis de dissolução *in vitro* e *in vivo*



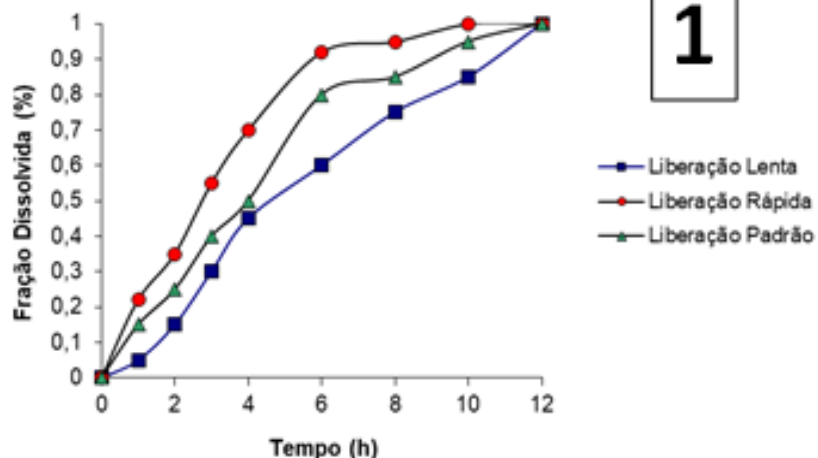
# DESENVOLVIMENTO DE UMA CORRELAÇÃO *IN VITRO-IN VIVO* DE NÍVEL A

## Orientação

desenvolver, preferencialmente, três ou mais formulações com diferentes velocidades de liberação do fármaco (lenta, média e rápida) ou usar uma formulação cuja dissolução *in vitro* seja independente das condições experimentais de dissolução;

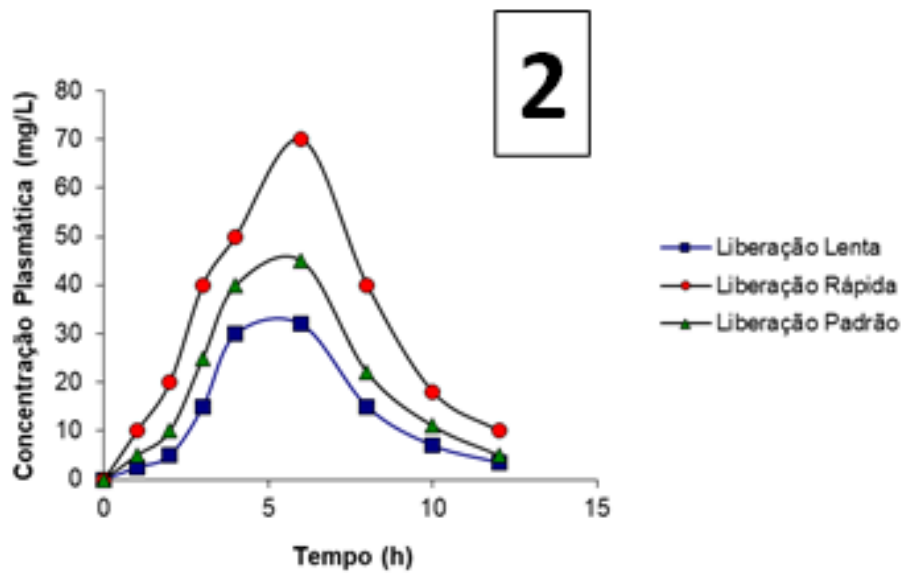
obter perfis de dissolução *in vitro* destas formulações em, pelo menos, três meios discriminatórios (por exemplo, com pH 1,2; 4,5 e 6,8) que evidenciem as diferenças entre elas;

definir qual o modelo matemático que melhor descreve o comportamento *in vitro* das formulações, tais como linear, Weibull, sigmoide, Higuchi, Hixon-Crowell ou outros;



# DESENVOLVIMENTO DE UMA CORRELAÇÃO *IN VITRO-IN VIVO* DE NÍVEL A

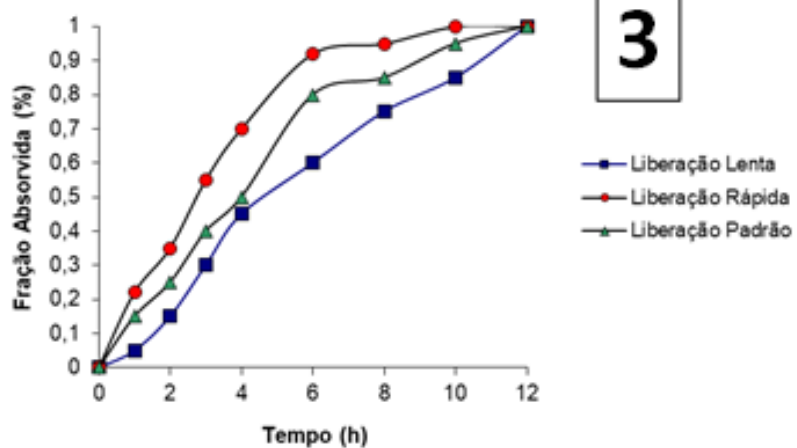
## Orientação



realizar o ensaio *in vivo* com as três formulações para obter os perfis de concentração plasmática versus tempo;

# DESENVOLVIMENTO DE UMA CORRELAÇÃO *IN VITRO-IN VIVO* DE NÍVEL A

## Orientação



estimar a fração absorvida *in vivo* utilizando uma técnica de deconvolução apropriada;

definir qual modelo matemático melhor descreve o comportamento *in vivo* das formulações, utilizando, se necessário, um fator ajuste de escala de tempo, como por exemplo Levy Plot, para que os dados *in vivo* estejam na mesma escala dos dados *in vitro*;

# DESENVOLVIMENTO DE UMA CORRELAÇÃO *IN VITRO-IN VIVO* DE NÍVEL A

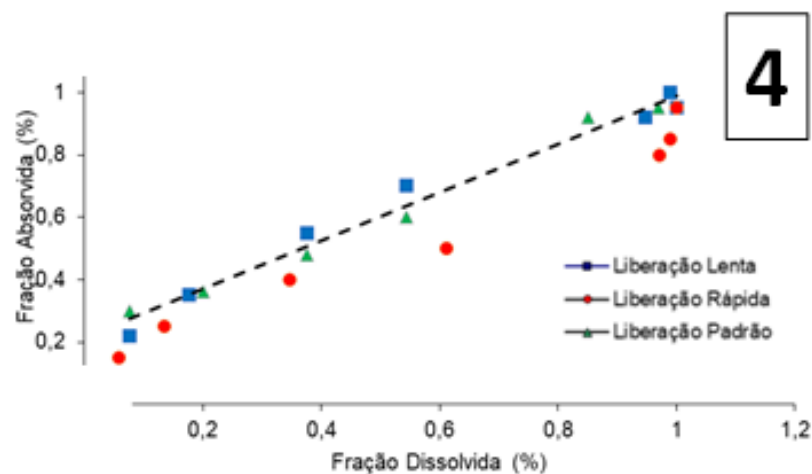
## Orientação

Estabelecer uma correlação entre a fração absorvida *in vivo* e a fração dissolvida *in vitro* (preferencialmente/modelo linear)

Utilizar CIVIV para estimar os valores de concentrações plasmáticas *versus* tempo a partir dos dados de fração dissolvida (convolução)

avaliar a previsibilidade do modelo de CIVIV desenvolvido, por meio dos cálculos dos erros de predição (EP%)

$$\text{Erro de predição (EP\%)} = \frac{|\text{valor previsto} - \text{valor observado}|}{\text{valor observado}} * 100$$



# ESTABELECIMENTO DOS LIMITES DE ESPECIFICAÇÃO DA DISSOLUÇÃO EM MEIO BIOPREDITIVO

## Correlação Nível A

Comportamento de dissolução do biolote pode ser usado para definir a quantidade de fármaco que será liberada em cada tempo

*Convolução*  
*Dissolução* → *curva de conc. Plasmática x tempo*

*Deconvolução*  
*curvas de conc. Plasmática x tempo* → *especificações de dissolução in vitro*

# CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE CIVIV PARA FORMULAÇÕES COMPLEXAS

Um modelo de CIVIV poderá ser estabelecido (formulações intramusculares (*depot*), implantes, produtos transdérmicos e produtos inalatórios)

Devido às características distintas de cada uma dessas formulações, dados *in vitro* poderão ser obtidos por meio de ensaios específicos (diálise, célula de franz..)

Desafios (ensaio *in vitro*; desenvolvimento formulação; modelo matemático e respostas fisiológicas)

## Glossário

- Área Sob a Curva (ASC)
- Biolote
- Célula de Franz
- Concentração plasmática máxima (C<sub>max</sub>)
- Condição *Sink* (condição de não saturação)
- Estudo do perfil de dissolução
- Meio biopreditivo
- t<sub>50%</sub> e t<sub>90%</sub>
- Tempo médio de dissolução (TMD)
- Tempo médio de residência (TMR)
- Tempo para C<sub>max</sub> (T<sub>max</sub>)
- Sistema de classificação biofarmacêutica (SCB)

# Agradecimentos

Aos ouvintes pela atenção

Aos membros do GT CIVIV pela parceria

A Anvisa pelo convite

A EF/UFOP pelo apoio e anuência para participação  
dessa atividade

## Contato

[jacsouza@ufop.edu.br](mailto:jacsouza@ufop.edu.br)

Anvisa

SIA Trecho 5 - Área especial 57 - Lote 200 -

CEP: 71205-050 - Brasília - DF

[www.gov.br/anvisa](http://www.gov.br/anvisa)

Central de Atendimento: 0800-642-9782



**FARMACOPEIA  
BRASILEIRA**

