

# Seminário de Dissolução USP4 2012

## Aspectos práticos no desenvolvimento de CIVIV

Profa. Dra. Valentina Porta



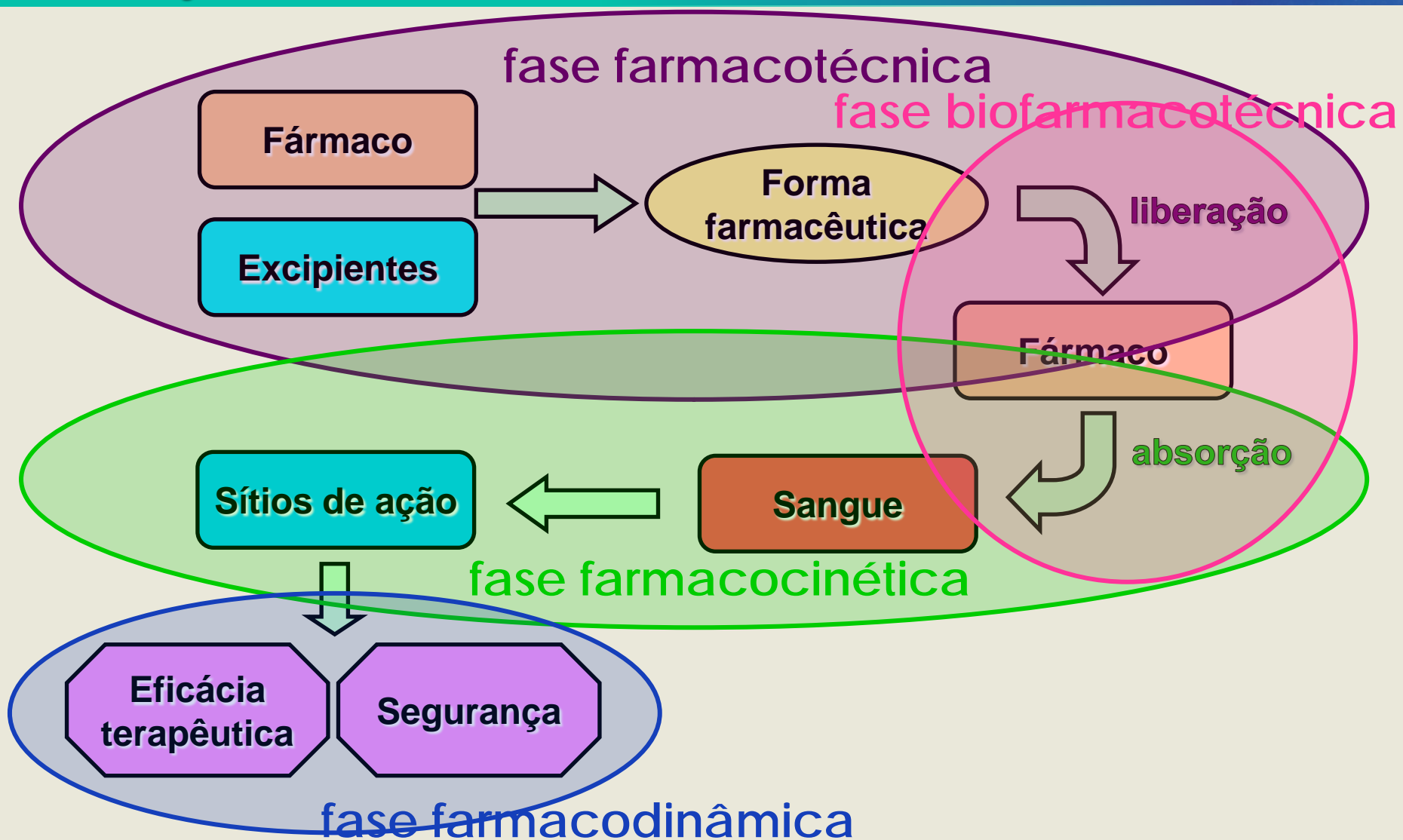
# Introdução



## desempenho terapêutico

eficácia terapêutica  
segurança

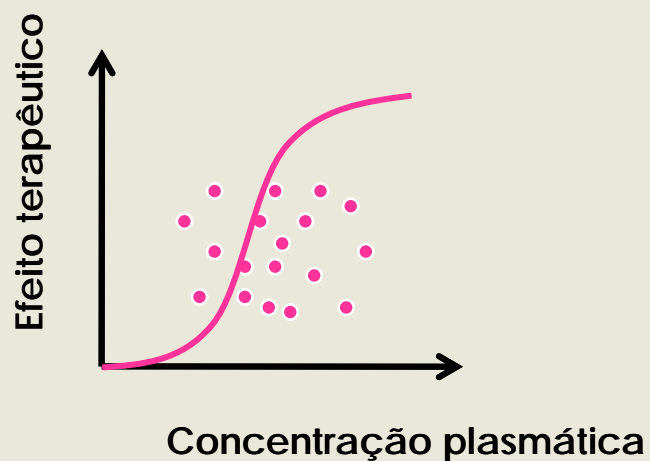
# Introdução



# Introdução

Desempenho terapêutico:

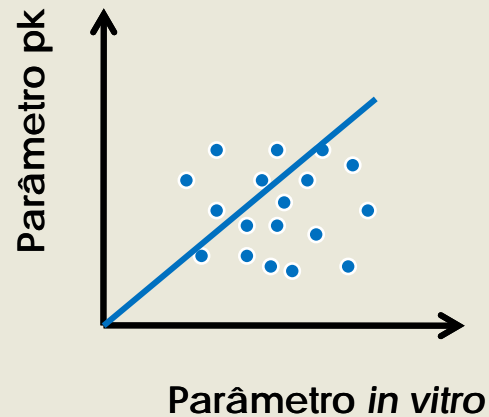
- ✓ estudos farmacodinâmicos
- ✓ estudos clínicos
- ✓ estudos farmacocinéticos



# Introdução

Estudos farmacocinéticos:

- ✓ limitações financeiras
- ✓ limitações éticas
- ✓ estudos *in vitro*



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

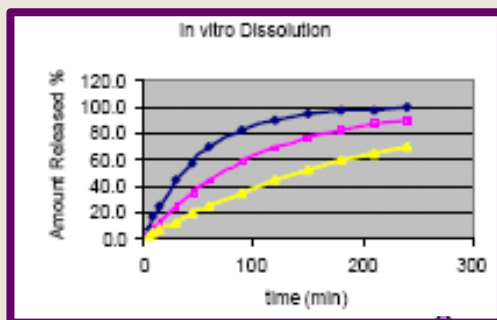


# Introdução

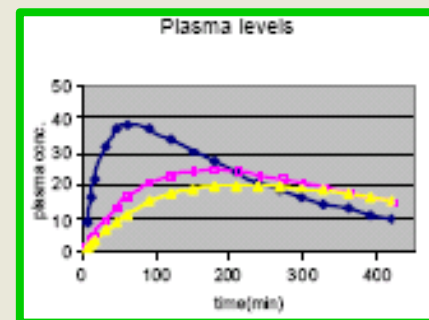
**Característica físico-químicas  
dissolução *in vitro***

CIVIV

**Propriedades biológicas  
absorção *in vivo***



CIVIV  
A



**Teoria estatística dos momentos  
Tempo Médio de Dissolução**

CIVIV  
B

**Teoria estatística dos momentos  
Tempo Médio de Residência**

**Parâmetros de dissolução *in vitro*  
 $Q_{diss}$ ,  $T_{diss}$ , ED**

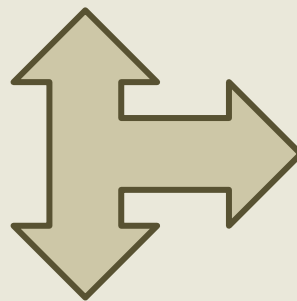
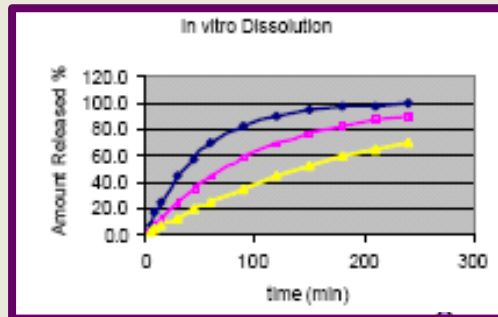
CIVIV  
C

**Teoria estatística dos momentos  
 $C_{max}$ ,  $T_{max}$ , ASC**

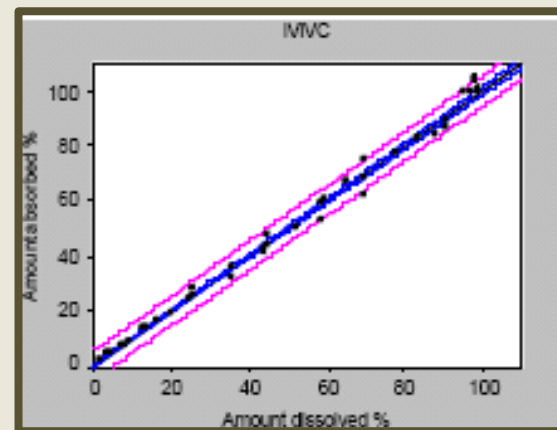
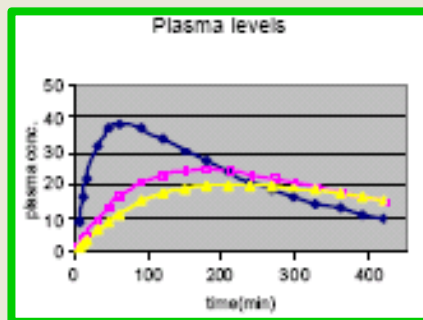


# Desenvolvimento de Correlação IVIV

**Característica físico-químicas  
dissolução *in vitro***




**Propriedades biológicas  
absorção *in vivo***







# 1 Considerações relativas às formulações

- ✓ três ou mais formulações;
- ✓ diferentes velocidades de liberação: lenta, moderada e rápida;
- ✓ diferença entre as velocidades deve ser adequada ( $>10\%$ );
- ✓ fármaco:
  - ✓ classe biofarmacêutica 
  - ✓ a dissolução **deve ser** o fator limitante da absorção
  - ✓ janelas de absorção (tempo de latência, absorção limitada)
  - ✓ farmacocinética não linear (absorção, biotransformação pré-sistêmica)

# 1 Considerações relativas às formulações

Formulações de comprimidos de diclofenaco de sódio (DCL) obtidos por compressão direta

Componente	Quantidade por comprimido (mg)		
	1	2	3
DCL	100	100	100
HPMC	20	35	35
Lactose	77	204	143,15
Celulose microcristalina	-	-	61,35
Estearato de Magnésio	3	10,5	10,5
Sol aquosa PVP 10%	-	-	-
<b>Total</b>	<b>200</b>	<b>350</b>	<b>350</b>

dureza inadequada dureza inadequada dureza inadequada

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 (1/2 grânulo e 1/2 grânulo)

\* dividido em 2 seções (1/2 comprimido e 1/2 comprimido)

dificuldades de granulação



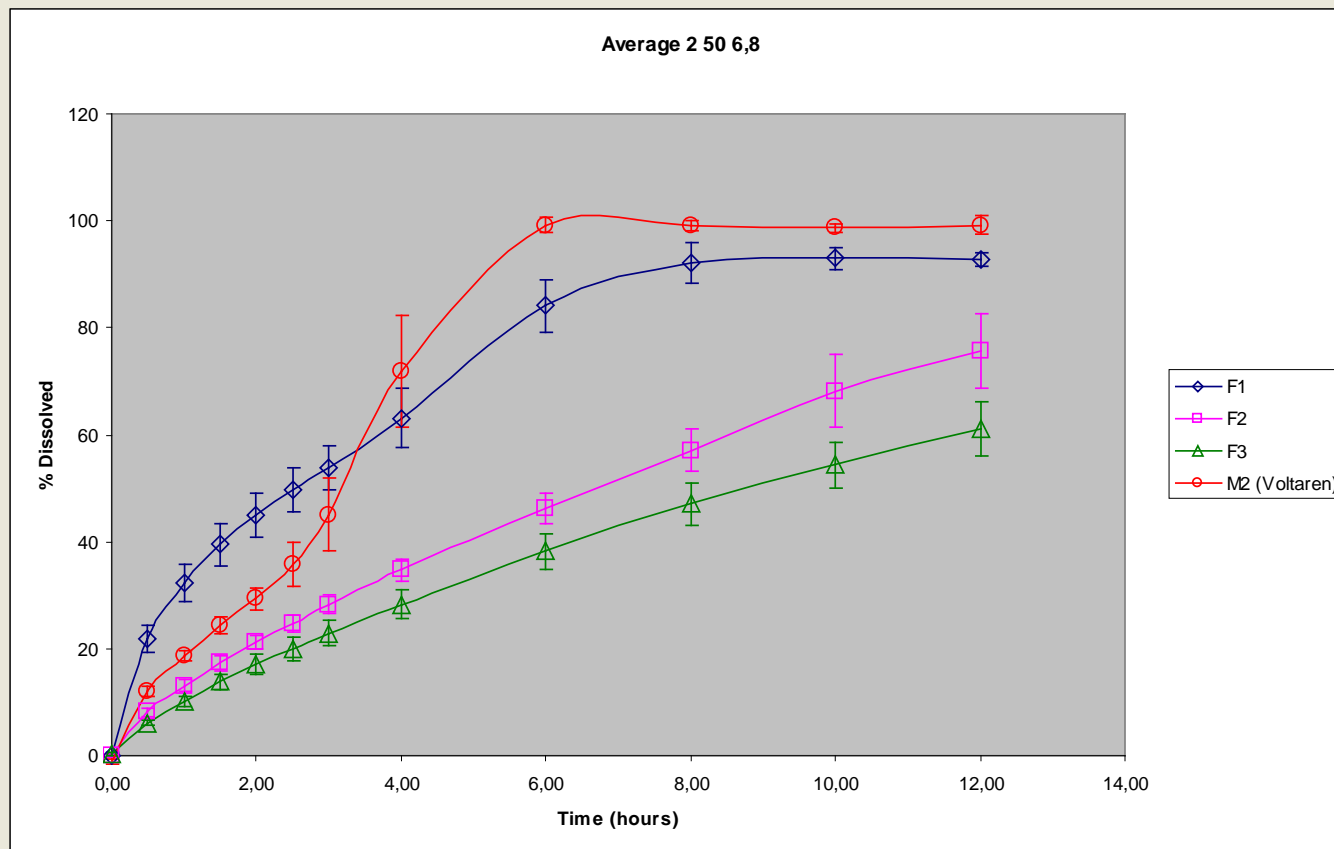


## 2 Metodologia *in vitro*

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

## 2 Metodologia *in vitro*

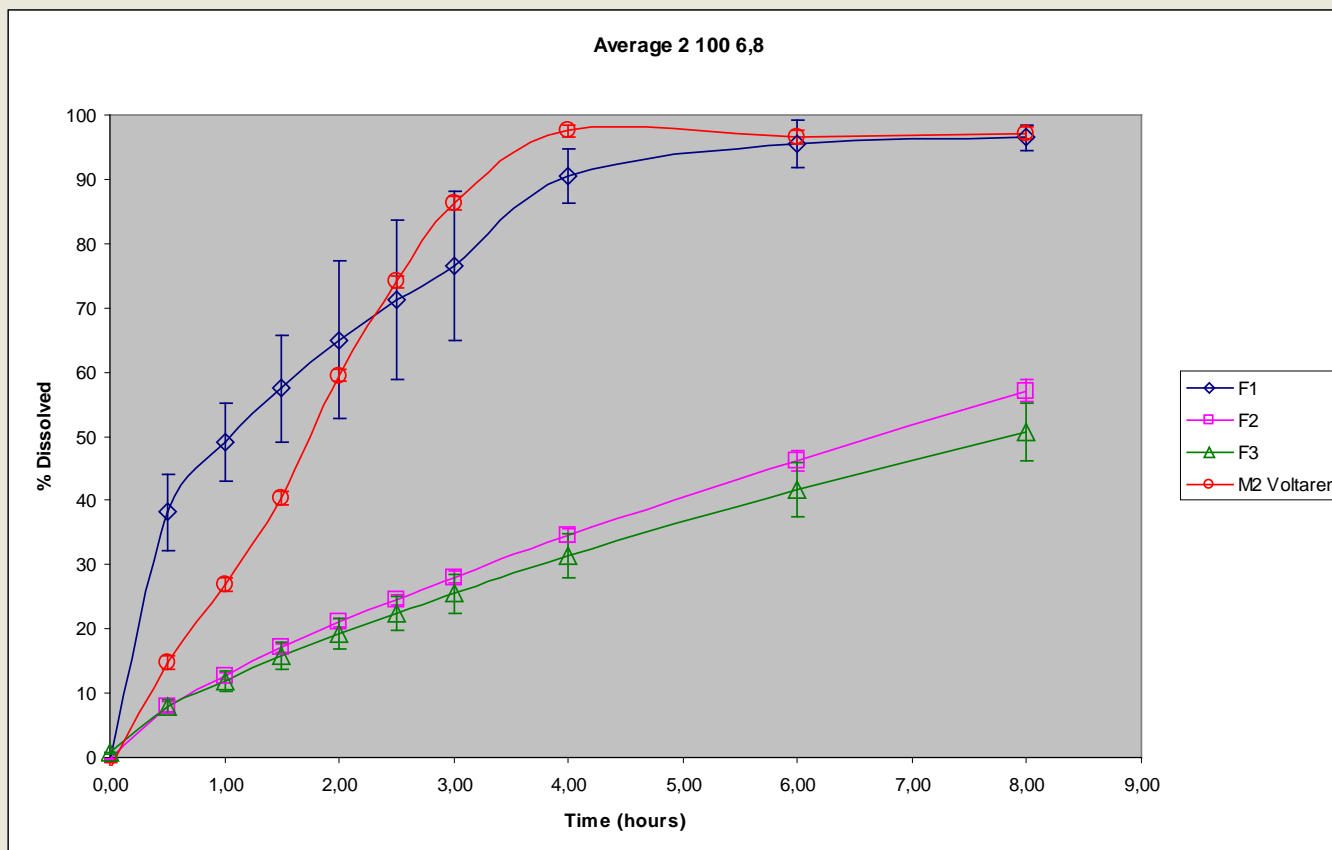
Aparato 2, 50 rpm, pH 6,8





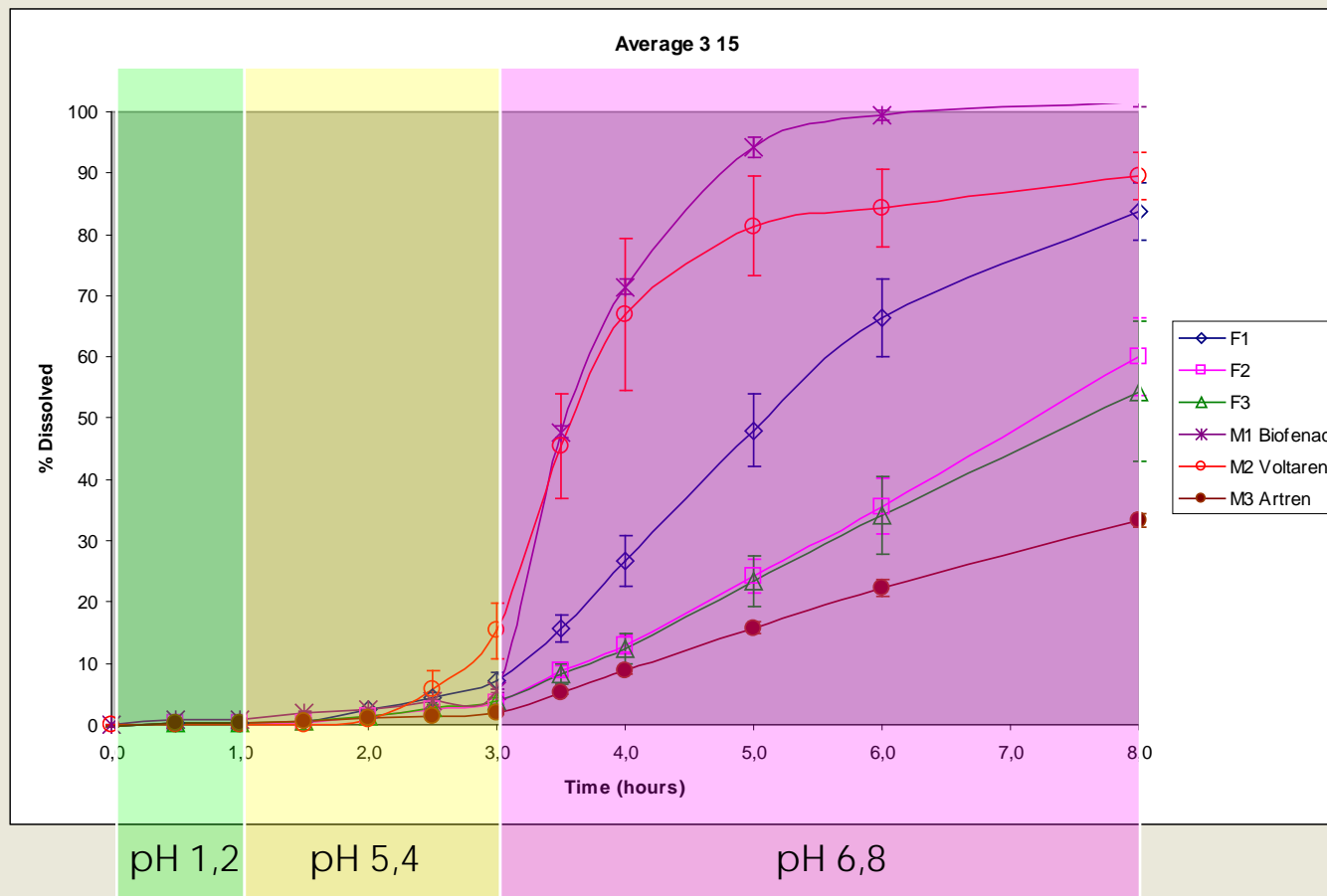
## 2 Metodologia *in vitro*

Aparato 2, 100 rpm, pH 6,8



## 2 Metodologia in vitro

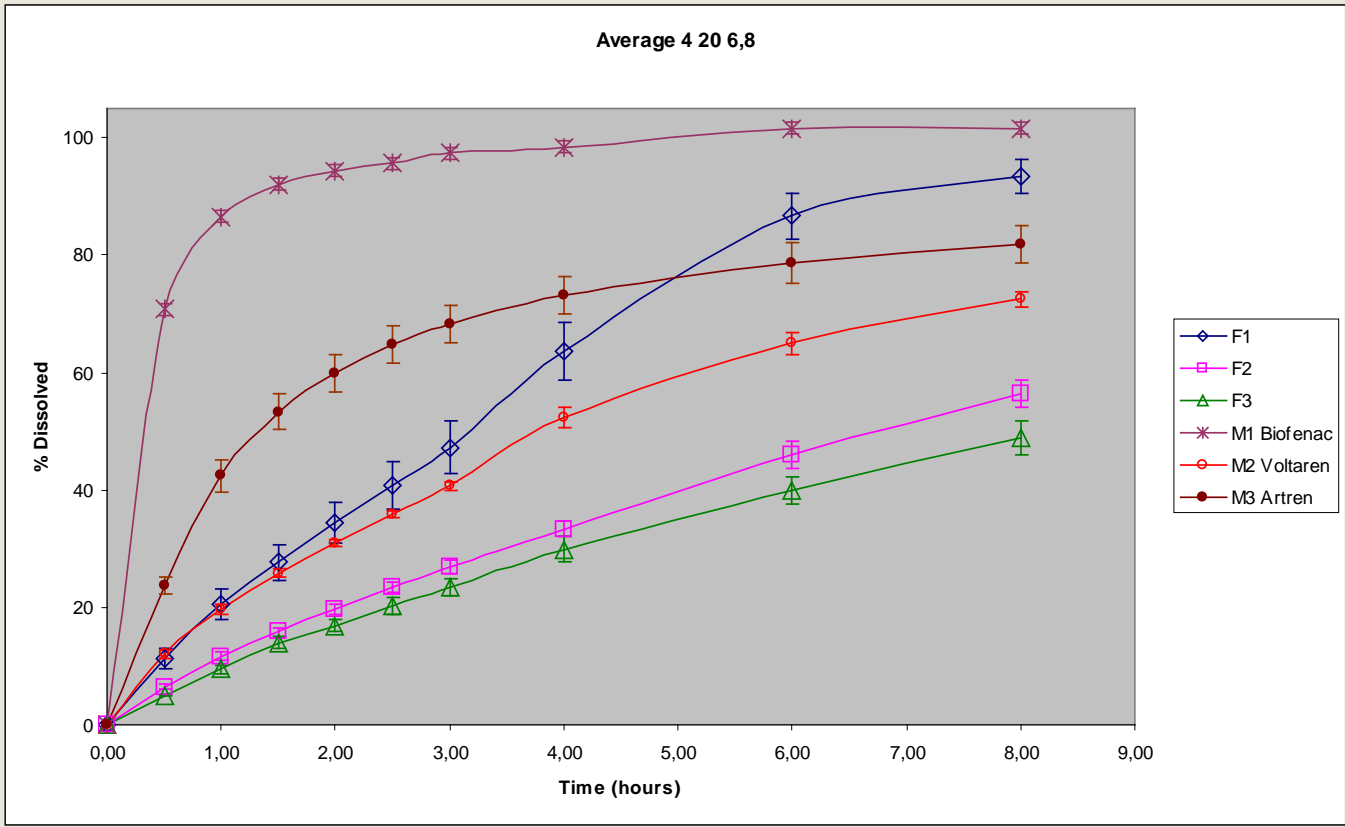
### Aparato 3, 15 opm





# 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.
<b>Total</b>	<b>350</b>	<b>350</b>	<b>350</b>	<b>350</b>	<b>350</b>	<b>350</b>	<b>350</b>	<b>350</b>	<b>350</b>	<b>350</b>	<b>350</b>	<b>350</b>	<b>350</b>	<b>350</b>	<b>350</b>	<b>350</b>	<b>350</b>

\* dividido em 2 seções (intragranulo e extragranulo)

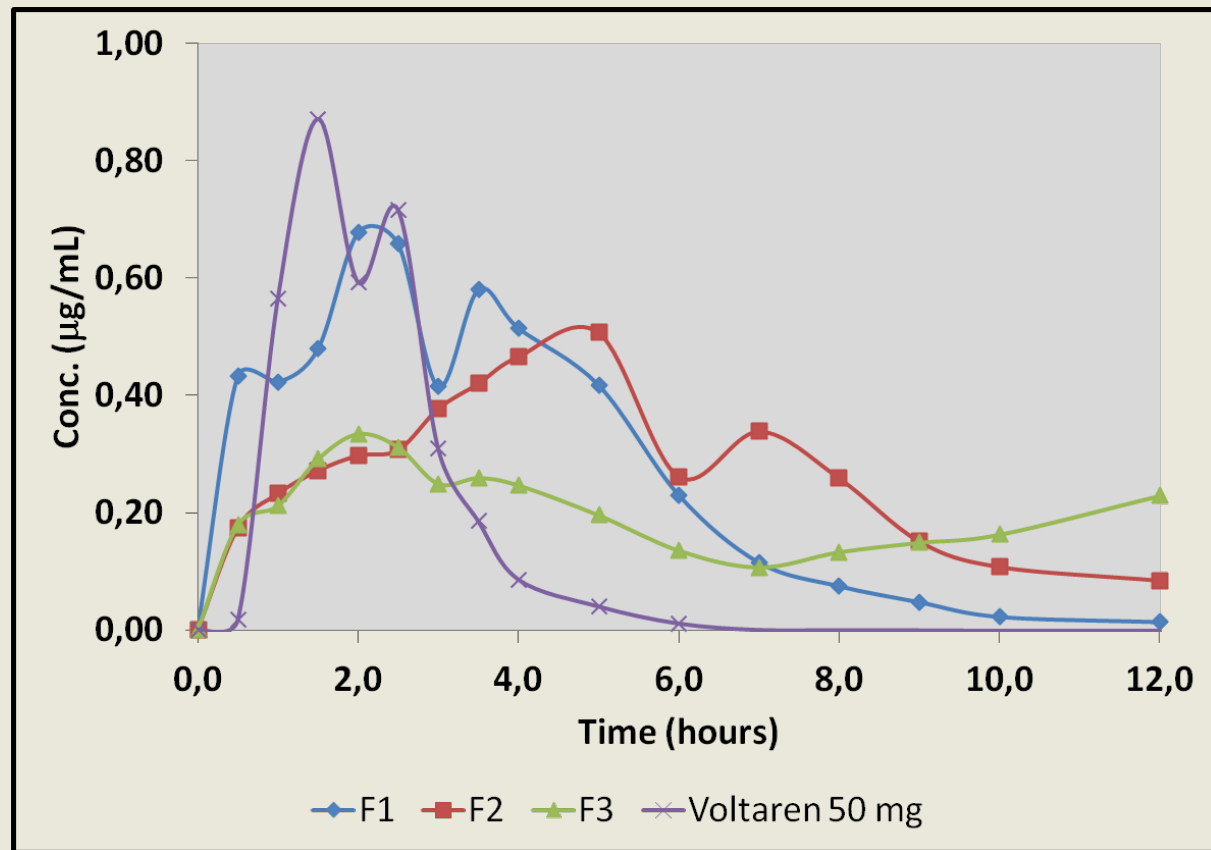




### 3 Ensaio *in vivo*

- ✓ 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*



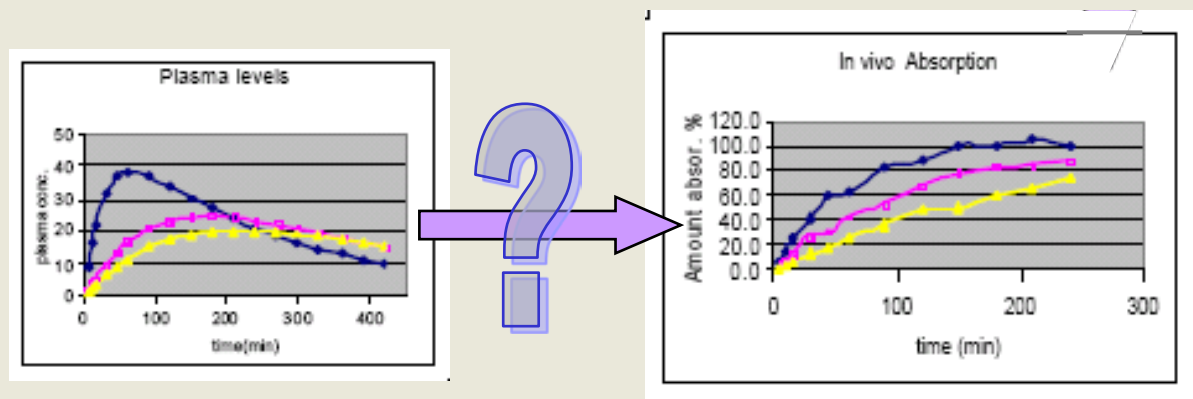


## 4 Estabelecimento da correlação

- ✓ 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

$$A_{abs} = A_t + A_{el}$$



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

$A_{abs}$  = qtde. absorvida  
 $AUC_0^t$  = qtde. no organismo  
 $A_{el}$  = qtde. eliminada

Mas:

$$A_t = V_D \cdot C_t$$

E:

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

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

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

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

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

$k_{el}$  = cte. de vel. eliminação

$AUC$  = área sob a curva  $C_{xt}$



# Variáveis *in vivo* – Wagner-Nelson

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



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



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



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



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

$$A_\infty = F \cdot D \quad \begin{array}{l} F = \text{biodisponibilidade} \\ D = \text{dose} \end{array}$$

$$Cl = \frac{F \cdot D}{AUC_0^\infty} \quad Cl = \text{clearance}$$

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

$$Cl = k_{el} \cdot V_D$$

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



# 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:

$$F_{n\tilde{a}oabs} = 1 - \frac{A_{abs}}{A_{\infty}}$$

Decaimento plasmático

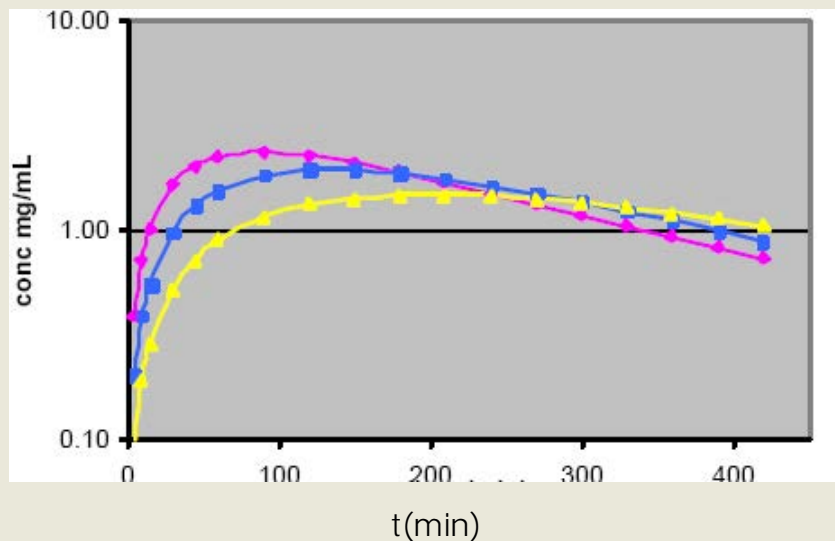
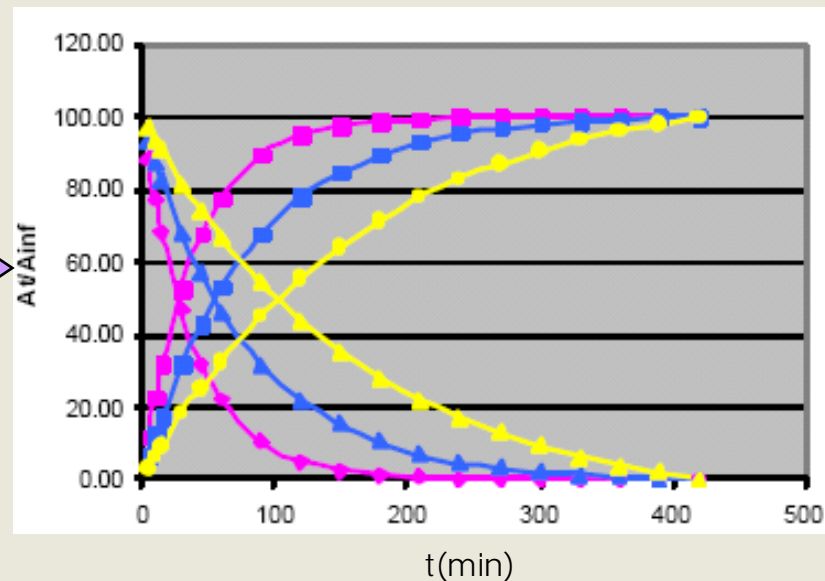


Gráfico Wagner-Nelson



# 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

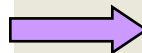
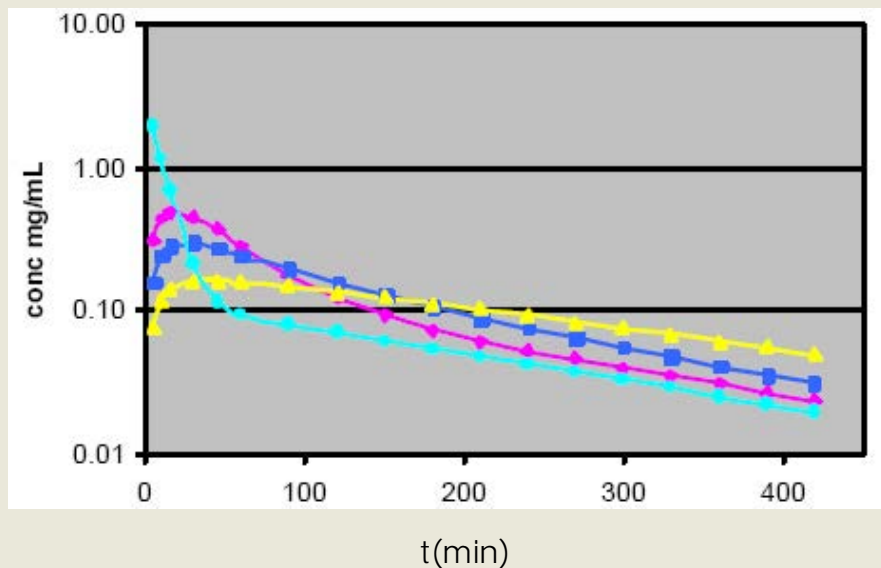
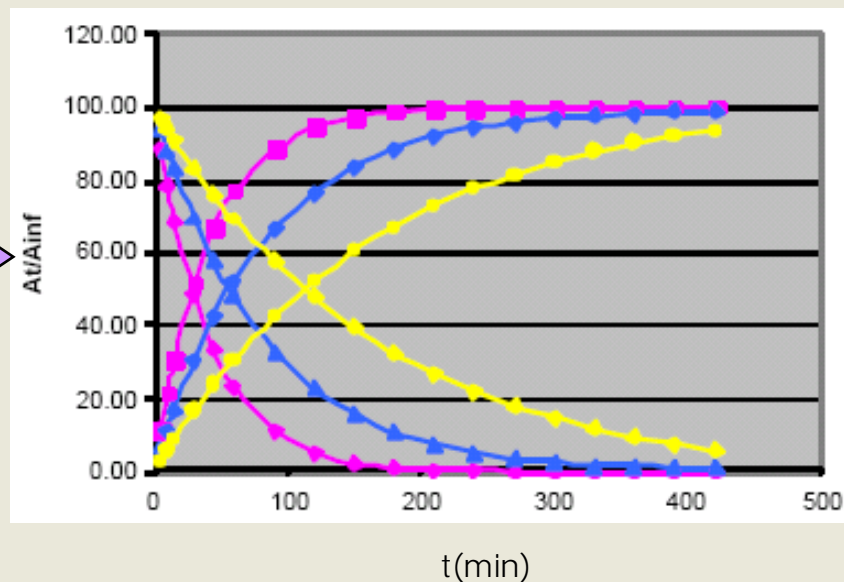


Gráfico Loo-Riegelman







# 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:

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

concentração  
por via oral

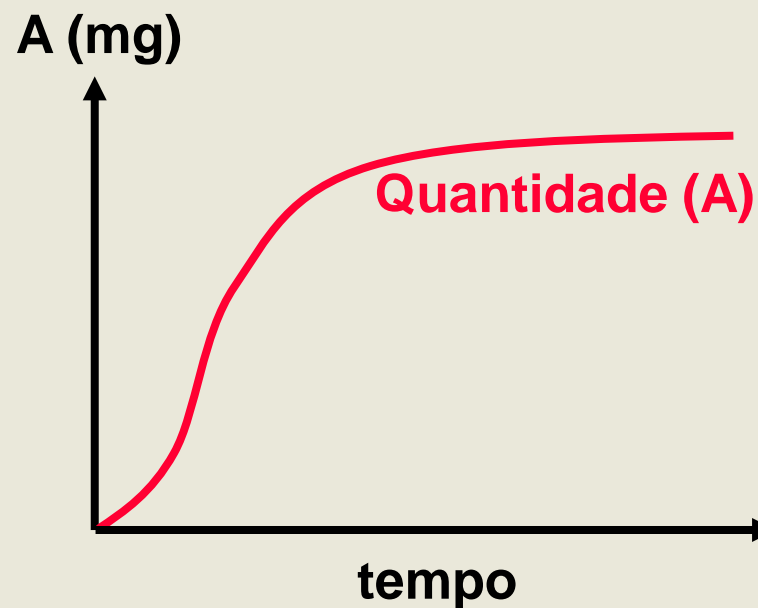
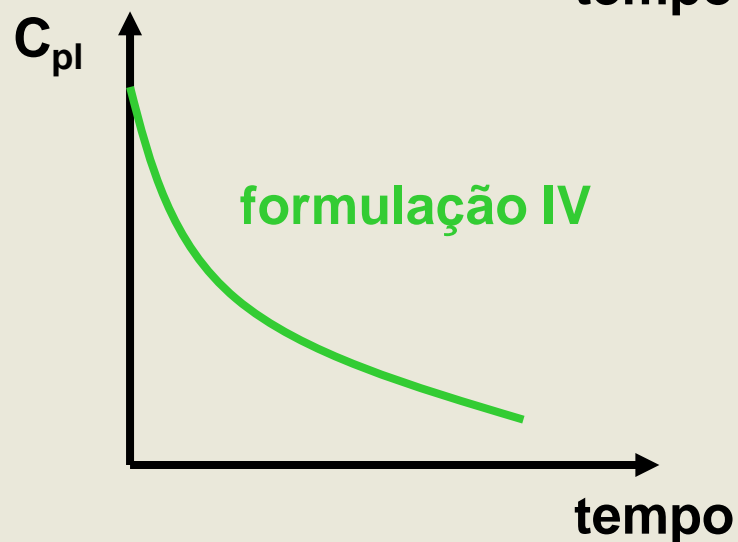
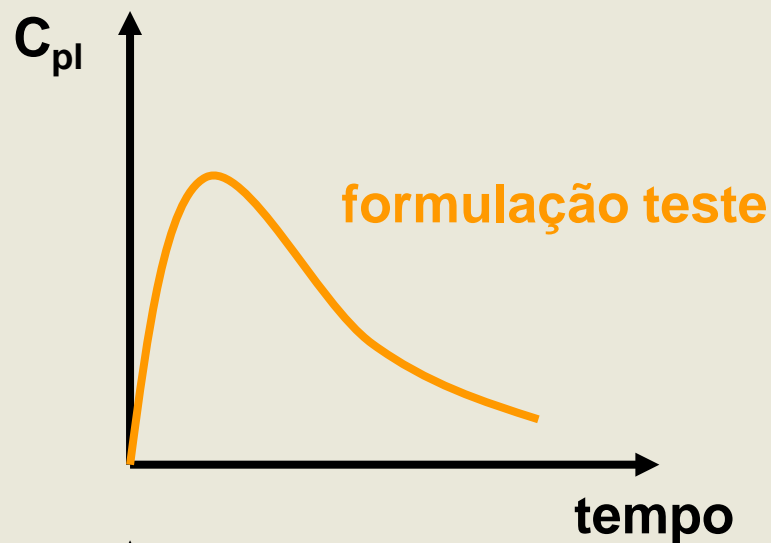
dose IV

velocidade de  
absorção  
(quantidade absorvida  
no intervalo de tempo)  
?

fração da  
ASC IV



# Variáveis *in vivo* - Deconvolução



# Variáveis *in vivo* - Deconvolução

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

tempo	$C_{VO}$	$C_{IV}$
0	0	0
t1	$C_{VO1}$	$C_{IV1}$
t2	$C_{VO2}$	$C_{IV2}$
tn	$C_{VO n}$	$C_{IV n}$



# Variáveis *in vivo* - Deconvolução

$$C_{VO_m} = \frac{1}{D_{IV}} \sum_{i=1}^n \frac{\Delta A_i}{\Delta t_i} \bullet \Delta AUC_{IV}^{(t_n - t_i - 1)}_{(t_n - t_i)}$$

para  $n=1$ :

$$C_{VO_{t1}} = \frac{1}{D_{IV}} \frac{\Delta A_1}{\Delta t_1} \bullet \Delta AUC_{IV}^{(t_1 - t_1 - 1)}_{(t_1 - t_1)}^{\overset{t_0}{\wedge}}$$

$$\frac{\Delta A_1}{\Delta t_1} = D_{IV} \bullet \frac{C_{VO_{t1}}}{\Delta AUC_{IV_0}^{t_1}}$$



# Variáveis *in vivo* - Deconvolução

$$C_{VO_m} = \frac{1}{D_{IV}} \sum_{i=1}^n \frac{\Delta A_i}{\Delta t_i} \bullet \Delta AUC_{IV}^{(m-t_i-1)}_{(m-t_i)}$$

para n=2:

$$C_{VO_{t_2}} = \frac{1}{D_{IV}} \left( \frac{\Delta A_1}{\Delta t_1} \bullet \Delta AUC_{IV}^{t_2-t_0}_{t_2-t_1} + \frac{\Delta A_2}{\Delta t_2} \bullet \Delta AUC_{IV_0}^{t_2-t_1} \right)$$

$$\frac{\Delta A_2}{\Delta t_2} = \frac{D_{IV} \bullet C_{VO_{t_2}} - \frac{\Delta A_1}{\Delta t_1} \bullet \Delta AUC_{IV}^{t_2}_{t_2-t_1}}{\Delta AUC_{IV_0}^{t_2-t_1}}$$

# Variáveis *in vivo* - Deconvolução

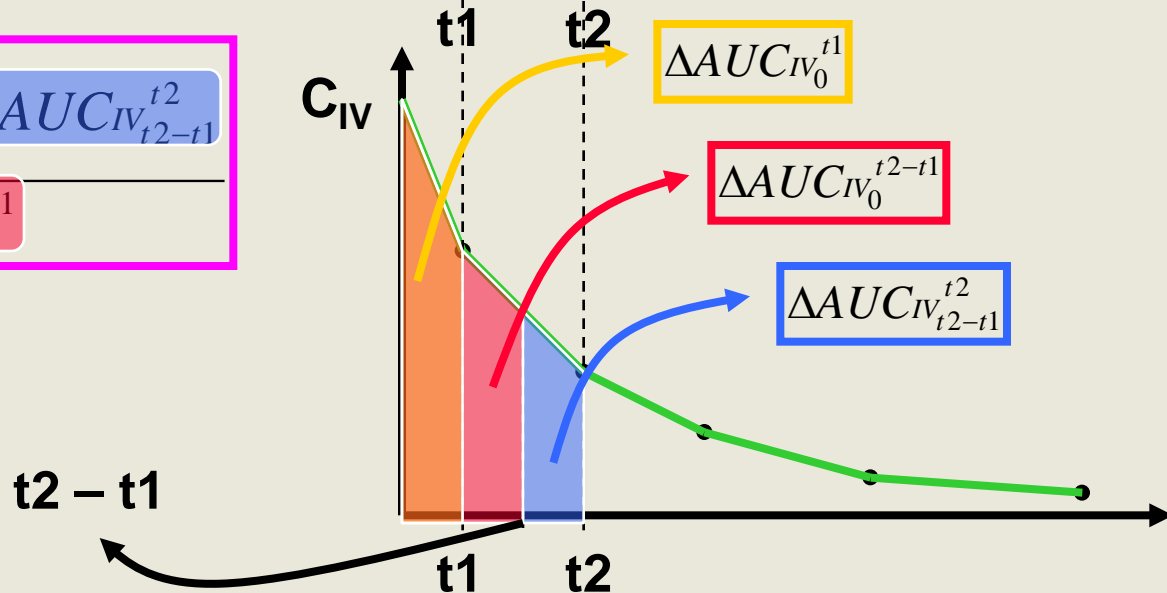
**n=1**

$$\frac{\Delta A1}{\Delta t1} = D_{IV} \bullet \frac{C_{VOt1}}{\Delta AUC_{IV_0}^{t1}}$$

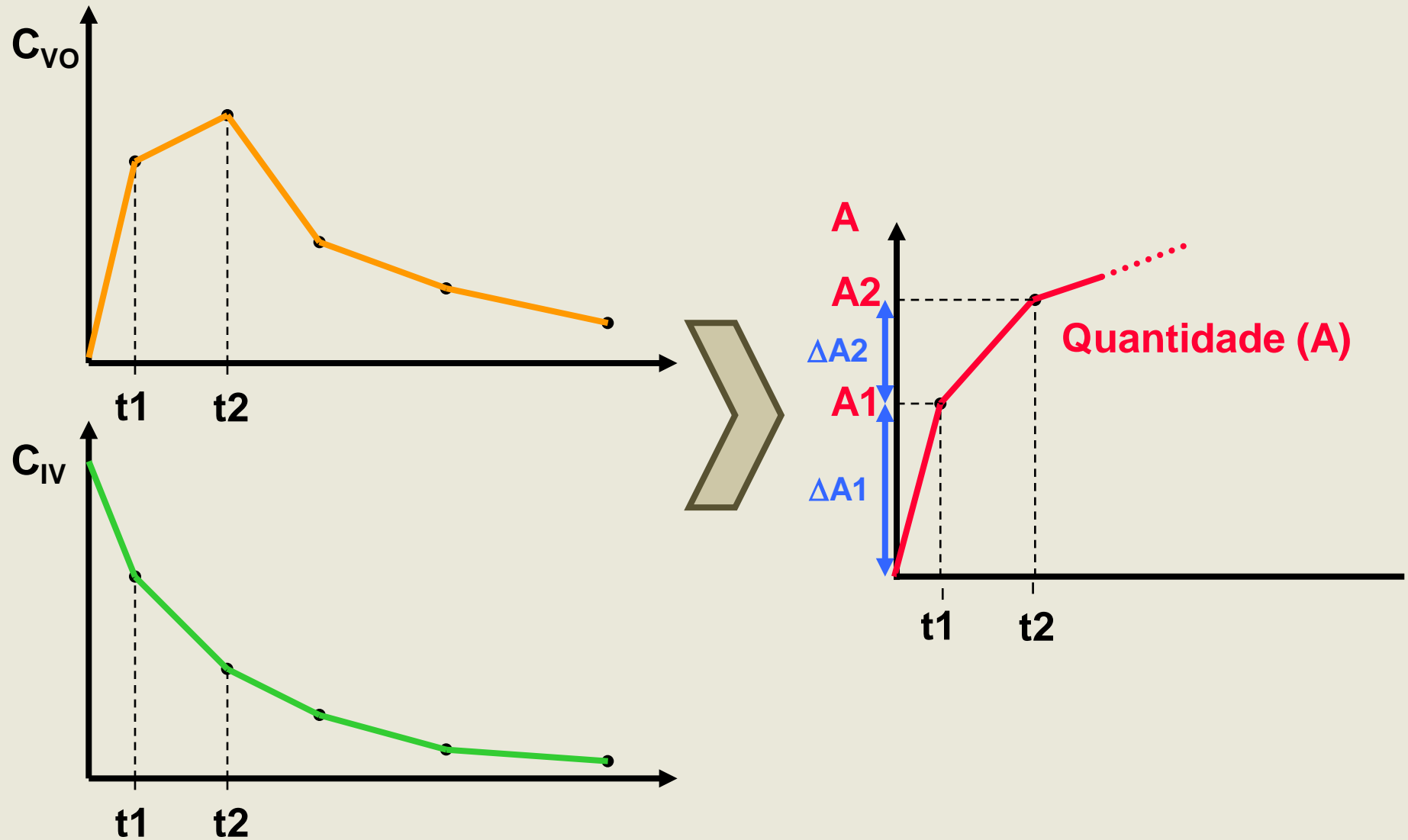
**n=2**

$$\frac{\Delta A2}{\Delta t2} = \frac{D_{IV} \bullet C_{VOt2} - \frac{\Delta A1}{\Delta t1} \bullet \Delta AUC_{IV_0}^{t2}}{\Delta AUC_{IV_0}^{t2-t1}}$$

**n=3, 4, .....etc.**



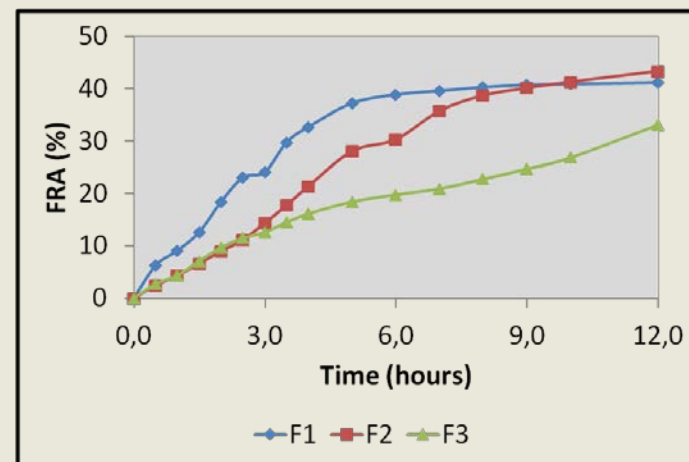
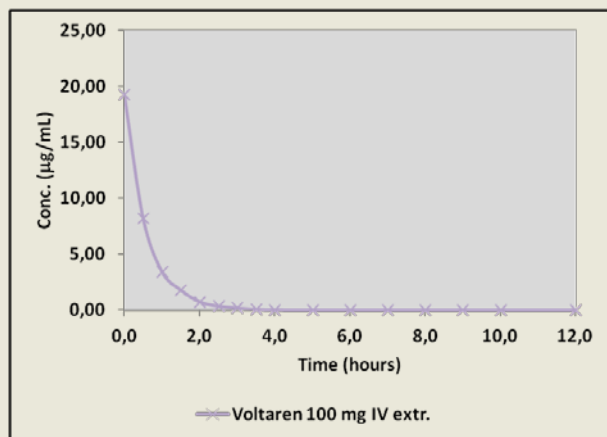
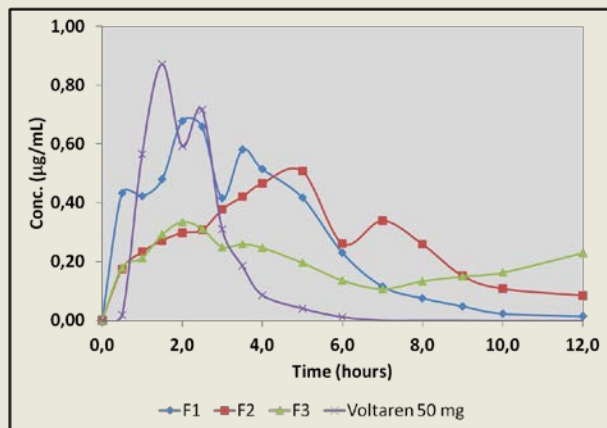
# Variáveis *in vivo* - Deconvolução



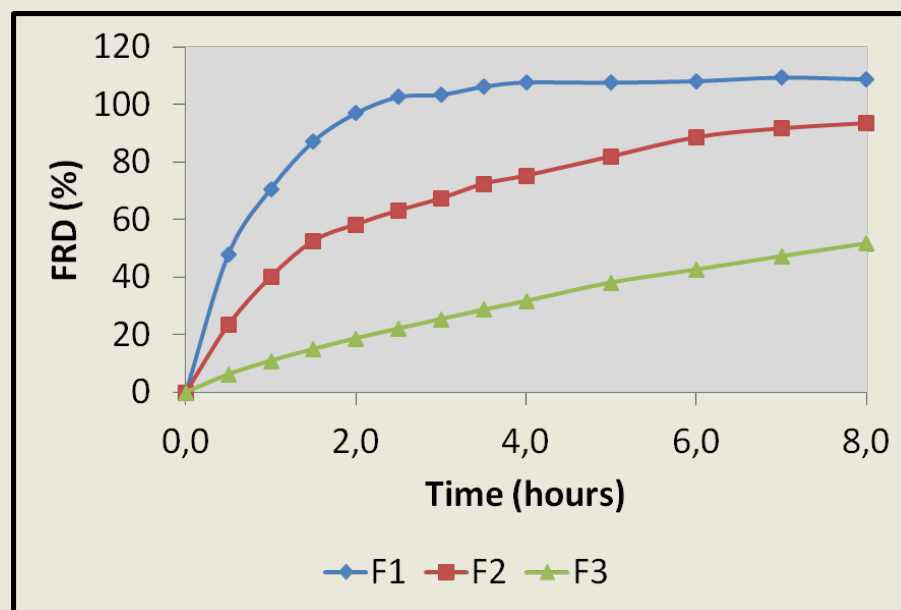




# Variáveis *in vivo* - Deconvolução



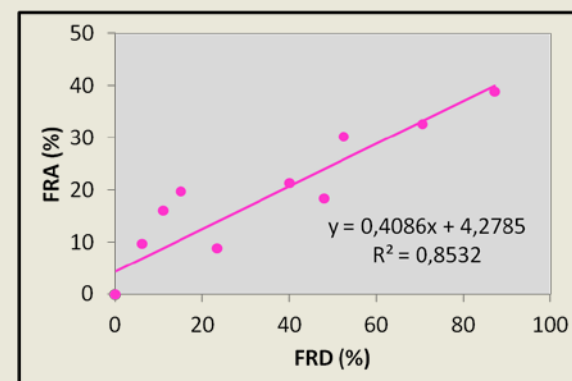
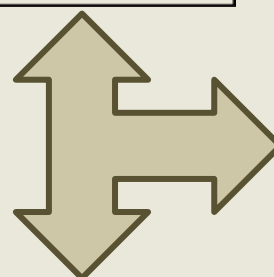
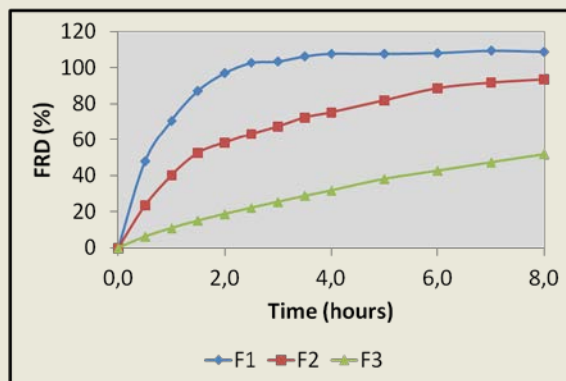
# Variáveis *in vitro* - Dissolução





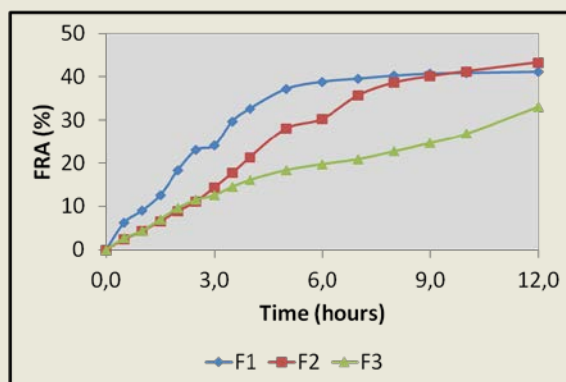
# Correlação nível A

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



$$FAB = 0,4086 * FAD + 4,2785$$

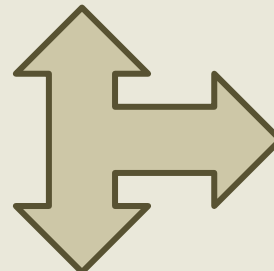
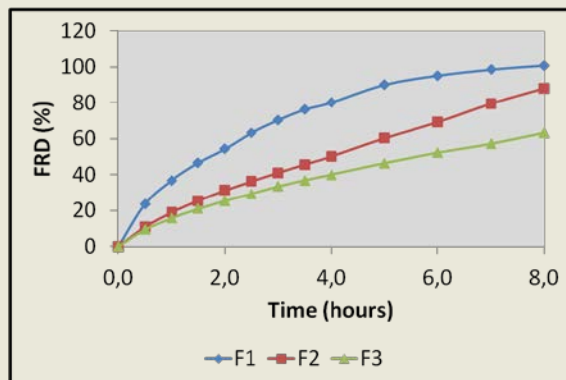
**Propriedades biológicas**  
**absorção *in vivo***



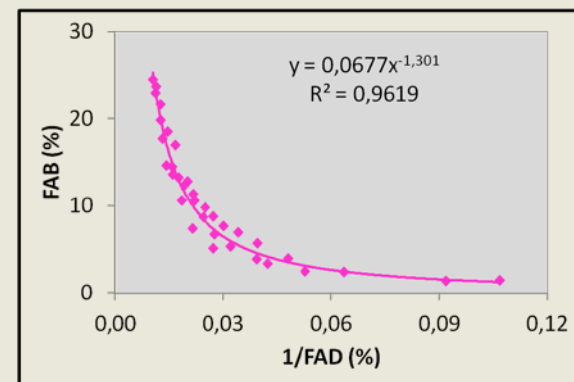
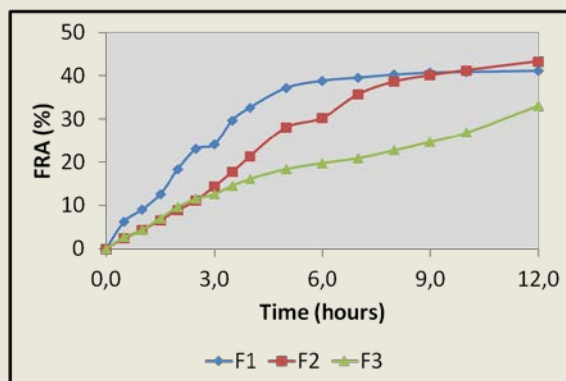


# Correlação nível A

**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

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

Time (h)	Conc (µg/mL)	AUC (µg*h/L)	Conc*t (µg*h/mL)	AUMC (µg*h <sup>2</sup> /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

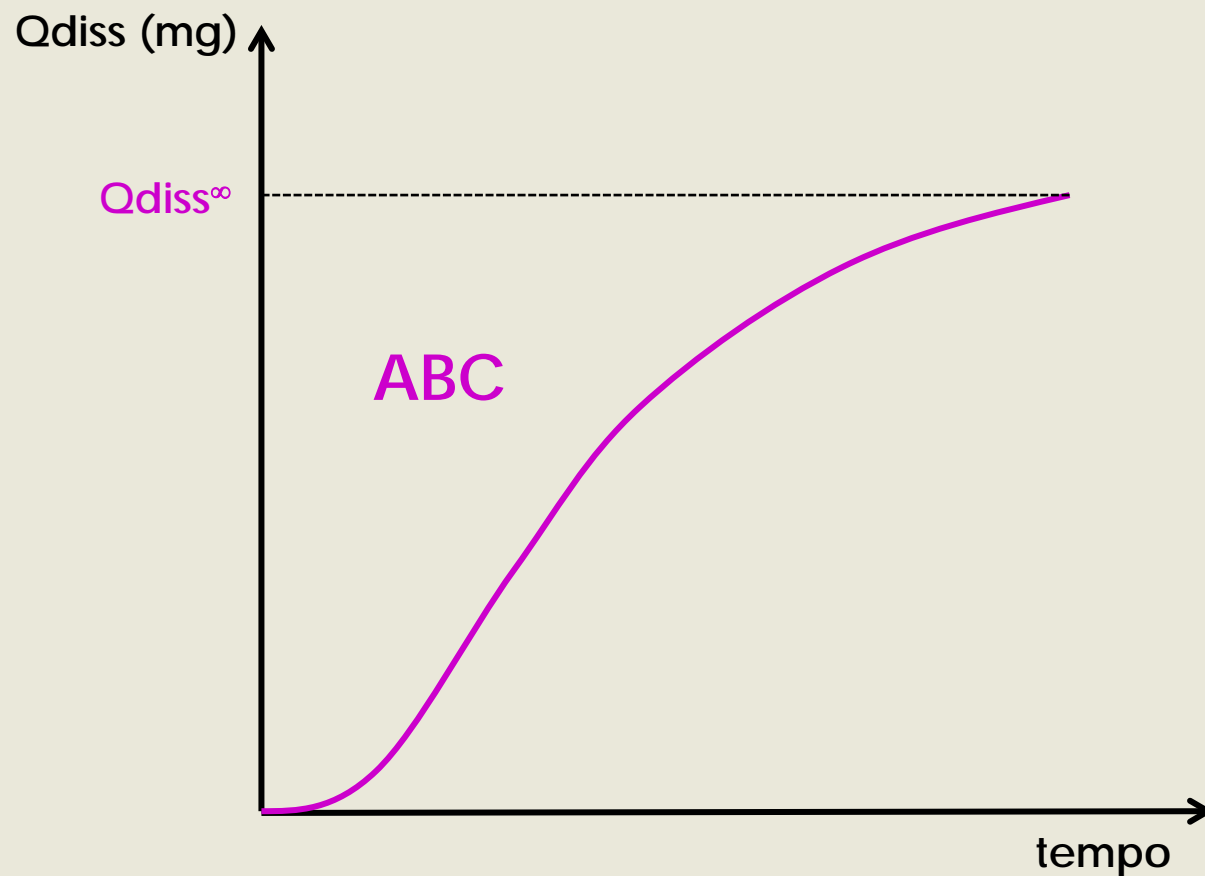
AUC (µg\*h/L)= 3,68

AUMC (µg\*h<sup>2</sup>/L)= 16,95

TMR (h)= 4,60

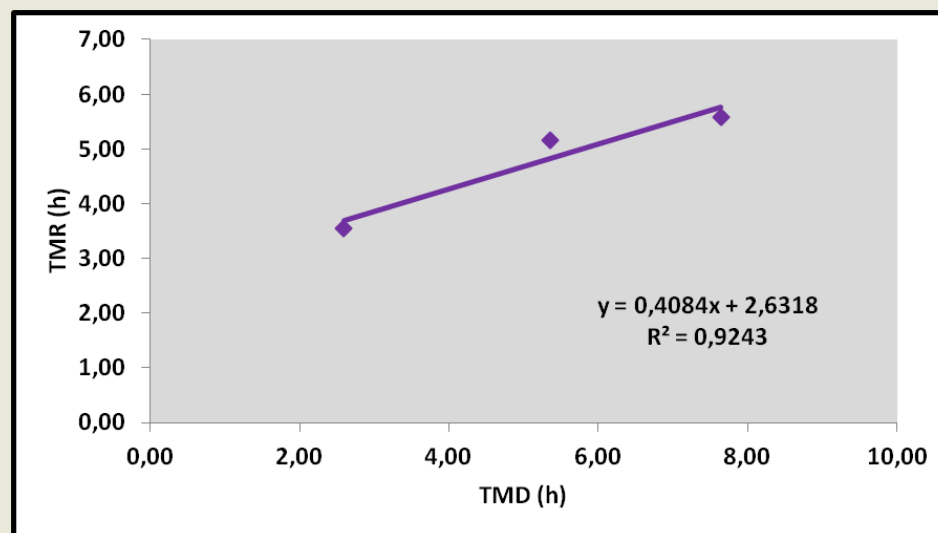
# Variáveis *in vitro* - TMD

$$\text{TMD} = \frac{\text{ABC}}{Q_{\text{diss}}^{\infty}}$$



# Correlação nível B

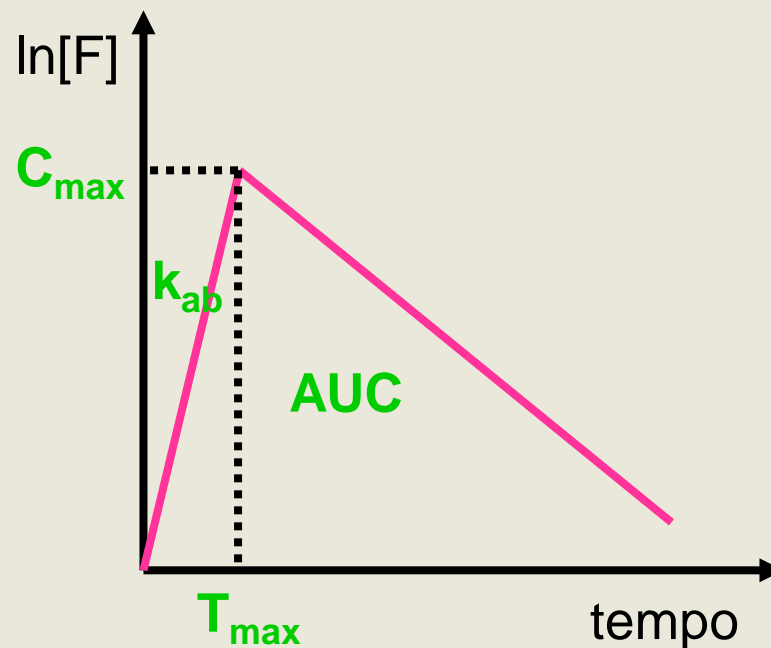
Formulação	TMD (h)	TMR (h)
F1	2,60	3,54
F2	5,36	5,16
F3	7,65	5,57



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

# Variáveis *in vivo*

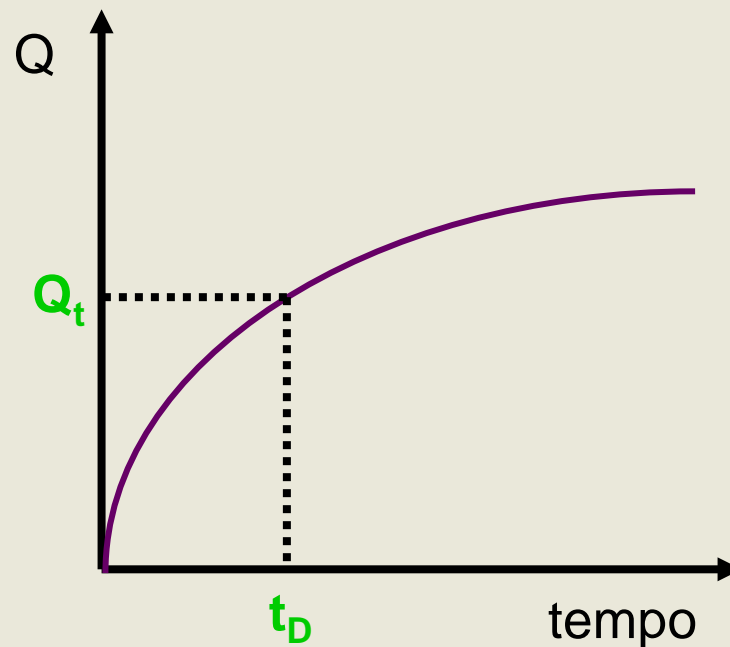
- ✓ Concentração máxima ( $C_{max}$ );
- ✓ Área sob a curva "concentração plasmática vs tempo" parcial e total ( $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_T$ );
- ✓ Tempo para atingir  $C_{max}$  ( $T_{max}$ );
- ✓ Constante de velocidade de absorção.





# 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:  $\sqrt[3]{Q_i} - \sqrt[3]{Q_r} = k_s t$

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

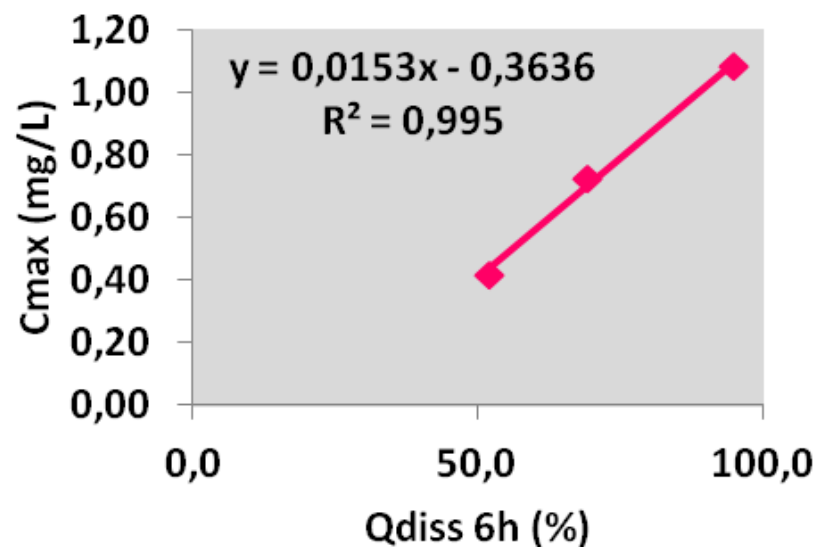
$k_H$ : constante de Higuchi

$k_s$ : constante de Hixson-Crowell

$k_K$ : constante de Korsmeyer

# Correlação nível C

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



$$C_{\text{max}} = 0,0153 * Q_{\text{diss } 6h} - 0,3636$$

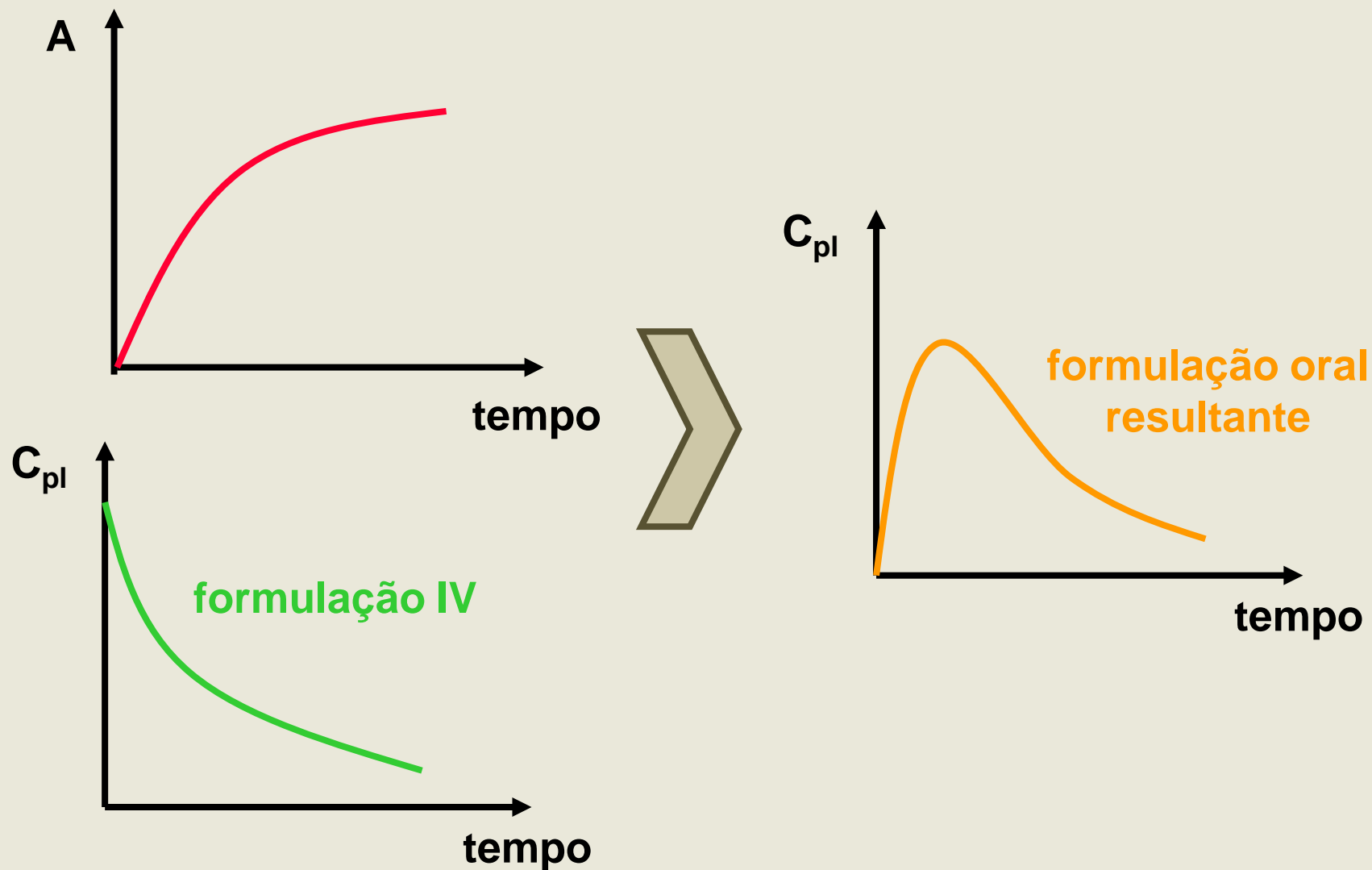


## 5 Avaliação da correlação obtida

- ✓ 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:

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

concentração  
por via oral  
?

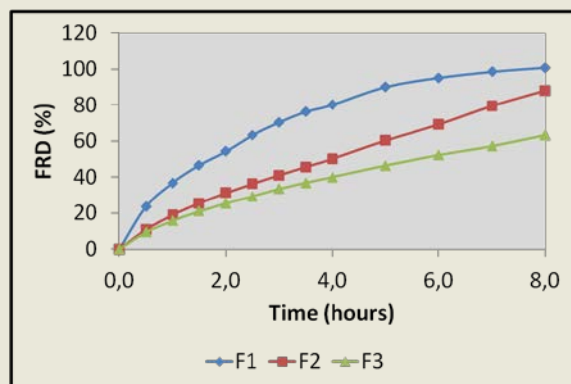
dose IV

velocidade de  
absorção  
(obtida a partir da  
correlação IVIV)

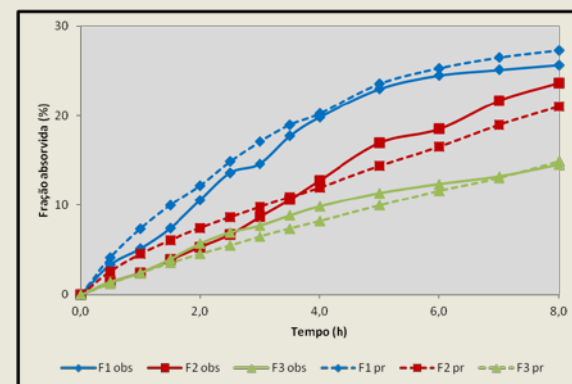
fração da  
ASC IV



# Correlação nível A - Previsibilidade interna

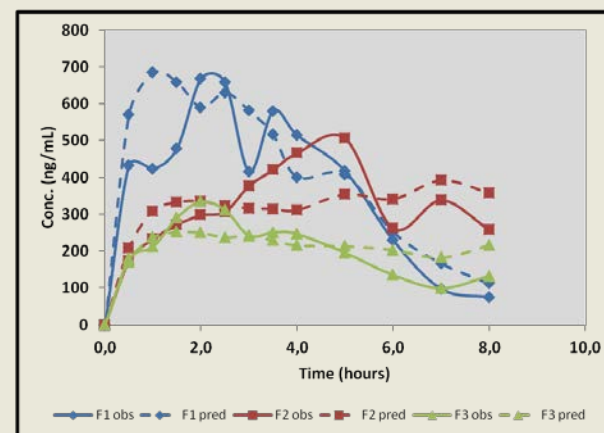
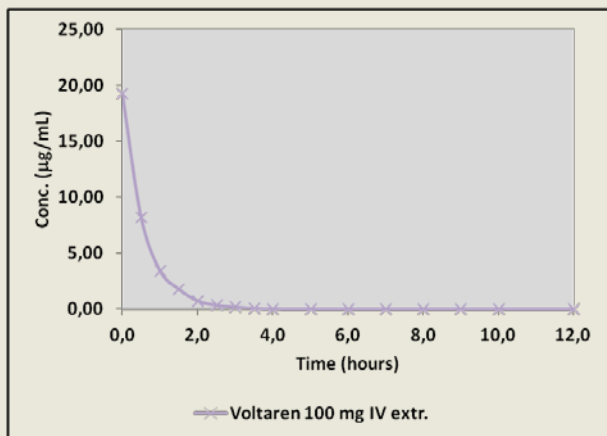
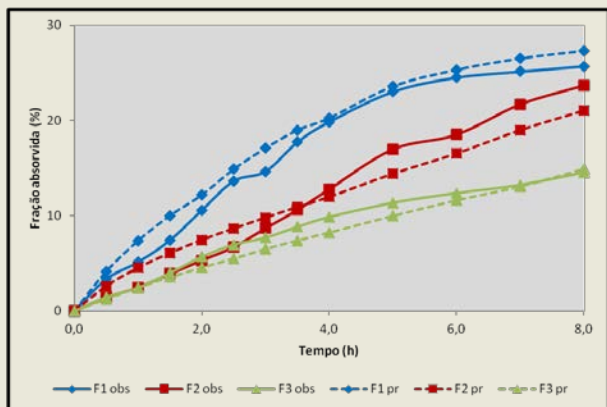


$$FAB = 0,0677 * (1/FAD)^{-1,301}$$



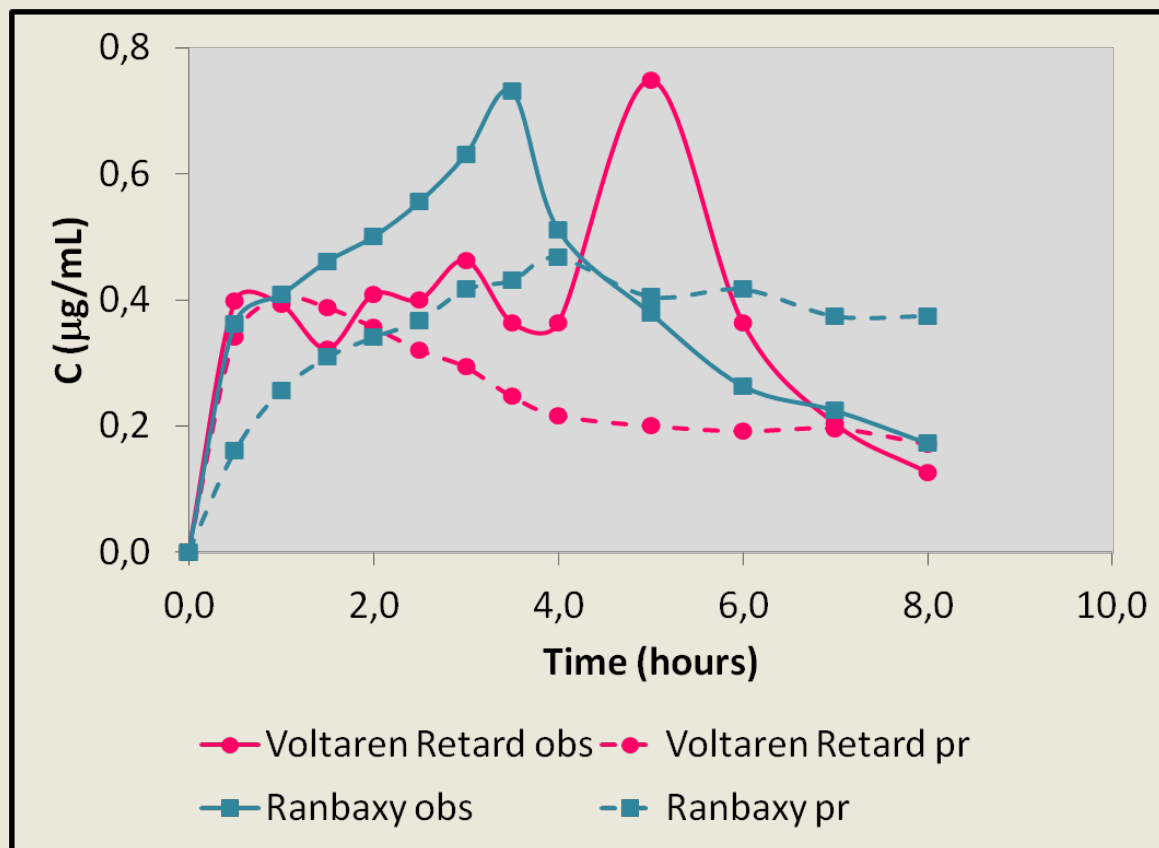


# Correlação nível A - Previsibilidade interna





# Correlação nível A - Previsibilidade externa



# Correlação nível B

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

Formulação	TMD (h)	TMR <sub>obs</sub> (h)	TMR <sub>prev</sub> (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

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

Formulação	$Q_{\text{diss 6h}}$ (%)	$C_{\text{max obs}}$ (mg/L)	$C_{\text{max prev}}$ (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

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

Formulação	$Q_{\text{diss 8h}}$ (%)	$C_{\text{max obs}}$ (mg/L)	$C_{\text{max prev}}$ (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



# Evolução do estudo

- ✓ avaliar condições de dissolução adicionais:
  - ✓ aparato 3 (Bio-Dis);
  - ✓ aparato 4 (célula de fluxo).
  
- ✓ avaliar parâmetros pk e de dissolução adicionais:
  - ✓ constantes de processo;
  - ✓ ED, ASC,...

# Informações adicionais

International Journal of Pharmaceutics 386 (2010) 201–207



Contents lists available at ScienceDirect

International Journal of Pharmaceutics

journal homepage: [www.elsevier.com/locate/ijpharm](http://www.elsevier.com/locate/ijpharm)



## Dissolution parameters for sodium diclofenac-containing hypromellose matrix tablet

Samanta C. Mourão<sup>a,b,\*</sup>, Cristiane da Silva<sup>a</sup>, Tania M.B. Bresolin<sup>a</sup>, Cristina H.R. Serra<sup>b</sup>, Valentina Porta<sup>b</sup>

<sup>a</sup> Núcleo de Investigações Químico-Farmacêuticas (NIQFAR), Curso de Farmácia, Universidade do Vale do Itajaí (UNIVALI), Rua Uruguai, 358, Centro, CEP 88302-202, Itajaí-SC, Brazil

<sup>b</sup> Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo - Av. Professor Lineu Prestes 580, bloco 15, CEP 05508-900 São Paulo-SP, Brazil

# 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

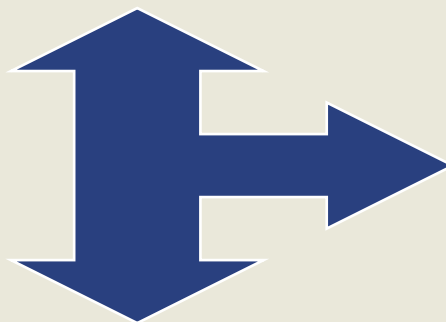
São Paulo  
2012



# Sistema de Classificação Biofarmacêutica

Amidon, G. *et al.* A theoretical basis for a biopharmaceutic drug classification: the correlation of *in vitro* drug product dissolution and *in vivo* bioavailability. *Pharmaceutical Research*, v. 12, n. 3, p. 413-420, 1995.

Permeabilidade



Solubilidade

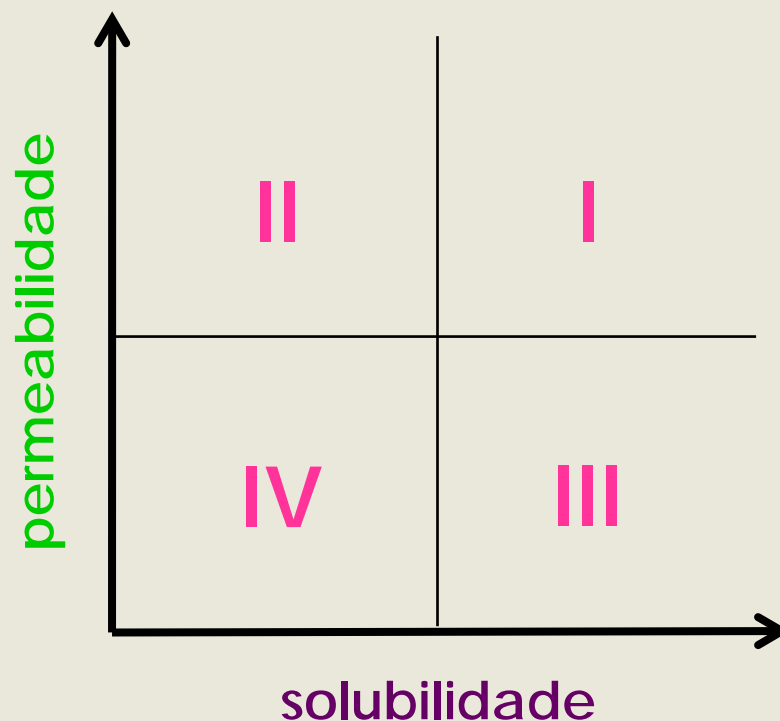
Parâmetros básicos  
que controlam a  
absorção dos  
fármacos



# 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**.





# Sistema de Classificação Biofarmacêutica

- ✓ alta solubilidade:
  - ✓ maior dosagem;
  - ✓ 250 mL;
  - ✓ pH 1 – 7,5.
  
- ✓ alta permeabilidade:
  - ✓ biodisponibilidade oral > 85% - 90%.

# 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. <i>in vitro</i> $\approx$ vel. diss. <i>in vivo</i>
III	Alta	Baixa	Limitada ou negativa
IV	Baixa	Baixa	Limitada ou negativa