

RESOLUÇÃO-RE Nº 482, DE 19 DE MARÇO DE 2002
DOU DE 20/03/2002

O Diretor da Diretoria Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere a Portaria nº 724, do Diretor- Presidente, de 10 de outubro de 2000,

considerando o § 3º do art.111, do Regimento Interno aprovado pela Portaria nº 593, de 25 de agosto de 2000, republicada no DOU de 22 de dezembro de 2000,

considerando que a matéria foi submetida à apreciação da Diretoria Colegiada, que a aprovou em reunião realizada em 13 de março de 2002, resolve:

Art. 1º Determinar a publicação do "Guia para Estudos de Correlação In Vitro-In Vivo (CIVIV)", em anexo.

Art. 2º Esta Resolução entra em vigor na data de sua publicação.

GONZALO VECINA NETO

ANEXO - GUIA PARA ESTUDOS DE CORRELAÇÃO IN VITRO-IN VIVO (CIVIV) - 1/2002

1. INTRODUÇÃO

A correlação in vitro-in vivo 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.

As propriedades biológicas mais comumente utilizadas são um ou mais parâmetros farmacocinéticos tais como área sob a curva de concentrações plasmáticas do fármaco versus tempo (ASC) ou concentração plasmática máxima (C_{max}), obtidos após a administração da forma farmacêutica. A característica físico-química mais empregada é o comportamento de dissolução in vitro (isto é, porcentagem do fármaco dissolvido sob condições experimentais determinadas). A relação entre as duas propriedades, biológica e físico-química é, então, expressa quantitativamente.

2. NÍVEIS DE CORRELAÇÃO IN VITRO-IN VIVO

Três níveis de correlação podem ser definidos e classificados em ordem decrescente de importância. O conceito de correlação é baseado na habilidade desta em refletir o perfil completo de concentração plasmática versus tempo, obtido após a administração da forma farmacêutica. É a relação entre o perfil de dissolução completo in vitro com a curva completa de níveis plasmáticos do fármaco que define a correlação.

2.1. Correlação de Nível A

É o nível de correlação mais alto que pode ser obtido. Representa uma relação ponto a ponto entre a dissolução in vitro do fármaco, a partir da forma farmacêutica, e a velocidade de entrada do mesmo no organismo in vivo (algumas vezes referido como dissolução in vivo). Neste nível de correlação, as curvas de dissolução in vitro e in vivo são diretamente sobreponíveis, ou podem ser sobrepostas utilizando-se uma constante (fator de escala). A descrição matemática de ambas é a mesma. Esta relação é mais facilmente obtida para formas farmacêuticas de liberação modificada, que possuem liberação in vitro essencialmente independente do meio de dissolução comumente utilizado nos testes. Entretanto, isto não é requisito para uma correlação de nível A.

Essa correlação é, geralmente, obtida por um procedimento que envolve duas etapas: deconvolução da curva de concentração plasmática versus tempo para obtenção da curva da fração de fármaco absorvida versus tempo (curva de velocidade de absorção), seguida da comparação entre a fração do fármaco absorvida e a dissolvida in vitro, para os mesmos tempos. A obtenção da curva de fração absorvida versus tempo pode ser efetuada pelo uso de técnicas de equilíbrio de massa modelo dependentes, tais como o método de Wagner-Nelson, caso a curva de absorção se ajuste a um modelo de um compartimento, ou de Loo-Riegelman, se o ajuste é significativo para um modelo de dois compartimentos, ou pela deconvolução matemática independente de modelo.

As vantagens da correlação de nível A são:

- a) Diferentemente dos outros níveis, uma correlação ponto a ponto é desenvolvida, utilizando cada concentração plasmática e cada porcentual de dissolução obtido in vitro, refletindo inteiramente, deste modo, a curva de níveis plasmáticos. Como resultado, o perfil de dissolução in vitro pode servir como um substituto do desempenho do fármaco in vivo. Deste modo, modificações do local ou método de fabricação, alteração de fornecedor de matéria-prima, pequenas alterações de formulação ou na potência do produto, usando a mesma formulação básica, podem ser avaliadas sem a necessidade de estudos adicionais em seres humanos;
- b) Definição de um procedimento de controle de qualidade preditivo do comportamento do medicamento in vivo;
- c) Os limites extremos do padrão de controle de qualidade in vitro podem ser obtidos por métodos de convolução ou deconvolução.

2.2. Correlação de Nível B

A correlação de nível B utiliza os princípios da análise de momento estatístico. A média do tempo de dissolução in vitro é comparada ao tempo de residência médio (TRM) ou ao tempo de dissolução médio (TDM) in vivo. Da mesma forma que o nível A, o nível B utiliza todos os dados in vitro e in vivo, mas não é considerada uma correlação ponto a ponto, porque não reflete inteiramente a curva de nível plasmático, uma vez que uma série de diferentes curvas in vivo podem produzir valores similares de tempo de residência médio (TRM). Por esta razão, diferentemente da correlação de nível A, não se pode considerar somente a correlação de nível B para avaliar modificações da formulação, alteração do local de fabricação, alteração do fornecedor, dos excipientes, entre outros. Além disso, os dados in vitro de tal correlação não podem ser usados para obter os limites extremos do padrão do controle de qualidade.

2.3. Correlação de Nível C

Esta categoria relaciona um ponto de dissolução ($t_{50\%}$, $t_{90\%}$, etc) a um parâmetro farmacocinético tal como ASC, C_{max} ou T_{max} . Representa uma correlação de um único ponto. Não reflete o formato completo da curva de concentração plasmática versus tempo, um fator crítico para definir o desempenho dos produtos de liberação modificada. Uma vez que este tipo de correlação não permite prever o real desempenho do produto in vivo, ela é útil somente como orientação no desenvolvimento de formulações ou como um método de controle de qualidade da rotina de produção do medicamento. Devido às suas limitações, tem utilidade restrita em prever o desempenho do fármaco in vivo e está sujeita às mesmas restrições que a correlação de nível B, em relação a sua capacidade de avaliar alterações do produto e do local de fabricação, bem como de fornecer os extremos do padrão do controle de qualidade.

3. DESENVOLVIMENTO DE UMA CORRELAÇÃO IN VITRO-IN VIVO

O procedimento descrito a seguir pode ser utilizado como orientação no desenvolvimento de uma correlação de nível A.

Os dados de excreção urinária ou níveis plasmáticos obtidos em um estudo definitivo de biodisponibilidade de uma forma farmacêutica de liberação modificada são tratados por um método de deconvolução. Os dados resultantes podem representar a velocidade de absorção do fármaco a partir da forma farmacêutica, como também a dissolução in vivo quando o passo determinante da velocidade de liberação da forma farmacêutica é a velocidade de dissolução (isto é, a absorção do fármaco é considerada instantânea depois que o fármaco é dissolvido). Qualquer método de deconvolução (equilíbrio de massa ou deconvolução matemática) produzirá resultados aceitáveis.

O lote usado no estudo de biodisponibilidade (biolote) está sujeito à avaliação da dissolução in vitro e ao efeito da variação das condições de dissolução. Algumas das variáveis que podem ser estudadas são: o aparelho de dissolução, intensidade de agitação e o meio de dissolução (pH, enzima, tensoativo, pressão osmótica e força iônica). Nem sempre é necessário estudar o comportamento de dissolução da forma farmacêutica sob todas as condições indicadas. O número de condições investigadas irá depender da correlação que pode ser encontrada com os resultados obtidos in vitro, sob as condições mais comumente estudadas, tais como: o aparelho de dissolução, a intensidade de agitação ou meio de dissolução e valor do pH. Cada formulação e cada fármaco representam uma situação individual. A avaliação in vitro da forma farmacêutica deve ser efetuada independentemente do nível de correlação que está sendo desenvolvido.

A curva de dissolução in vitro é então comparada àquela da velocidade de absorção do fármaco, que pode ser obtida através de vários métodos. A simples sobreposição das duas curvas anteriormente citadas pode indicar a existência de uma correlação. Isto pode então ser quantificado definindo uma equação para cada curva e comparando as constantes correspondentes, por um teste de significação estatística apropriado. O meio mais simples de demonstrar uma correlação é plotar a fração absorvida in vivo versus a fração liberada in vitro. Com a correlação de nível A, esta relação é frequentemente linear apresentando coeficiente angular maior que 0,95. O intercepto pode ou não ser zero, dependendo de: a) existência de um tempo de latência, antes que o sistema comece a liberar o fármaco in vivo, ou b) velocidade de absorção não instantânea, resultando na presença de uma quantidade finita de fármaco dissolvido, mas não absorvido. Em ambos os casos, é uma correlação ponto a ponto ou correlação de nível A, quando a relação é linear, com coeficiente angular maior que 0,95. Isto indica que as curvas são essencialmente sobreponíveis.

Dos estudos indicados anteriormente, se a forma farmacêutica de liberação modificada exibir um comportamento de dissolução in vitro independente das variáveis estudadas, e uma correlação de nível A é demonstrada, é provável que a correlação seja geral e possa ser extrapolada dentro de um intervalo razoável para aquela formulação farmacêutica. Entretanto, se a forma de dosagem exibir um comportamento de dissolução que varia com as condições in vitro, devem ser determinadas às condições de dissolução que melhor se correlacionam com o desempenho in vivo. Pode-se, então, estabelecer se a correlação é real ou falsa. Isto é obtido preparando-se pelo menos duas formulações com diferenças significativas no comportamento in vitro. Uma deve demonstrar liberação mais rápida e a outra mais lenta, em relação àquela do biolote. Um estudo piloto de biodisponibilidade e bioequivalência deve ser realizado com essas formulações e a correlação estabelecida previamente demonstrada para ambos. As modificações das formulações desse lote devem ser baseadas nos fatores de formulação, os quais poderiam influenciar os mecanismos de liberação modificada do produto. É possível que modificações desses fatores de formulação possam influenciar a velocidade de liberação da forma de dosagem. Uma vez estabelecida uma correlação de nível A, é possível que um teste in vitro possa ser utilizado para estabelecer os efeitos de modificações no processo de fabricação tais como alterações

menores de formulação, local de fabricação, equipamento, fornecedor de excipientes e de dosagem do fármaco. É questionável se tal extrapolação seria possível nas correlações de nível B e C.

4. ESTABELECIMENTO DOS LIMITES DE ESPECIFICAÇÃO DA DISSOLUÇÃO

O comportamento da dissolução do biolote pode ser usado para definir a quantidade de fármaco a ser liberado a cada tempo. No caso de uma correlação de nível A, isto pode ser efetuado de duas maneiras, ambas utilizando a correlação in vitro-in vivo, convolução e deconvolução.

4.1 Convolução

Valores de dissolução superiores e inferiores são selecionados para cada tempo estabelecido, a partir do perfil de dissolução do fármaco no biolote.

A especificação da dissolução pode ser estabelecida utilizando a média de dissolução dos lotes produzidos durante o seu desenvolvimento, com uma faixa de desvio padrão de $\pm 2,5$ a $3,0$. Espera-se que as médias dos valores de dissolução sejam aproximadamente as mesmas daquelas do biolote. As curvas de dissolução definidas pelos extremos superiores e inferiores são submetidas à técnica de convolução para projetar e antecipar as curvas de níveis plasmáticos que resultariam da administração da formulação farmacêutica ao mesmo grupo para o qual o biolote foi administrado. Caso os dados resultantes de níveis plasmáticos estiverem no intervalo de confiança (IC) de 95%, obtido no estudo definitivo de biodisponibilidade/bioequivalência, essas faixas podem ser consideradas aceitáveis. Uma alternativa de aceitação para fármacos de faixa terapêutica definida é estabelecer um limite superior e inferior, quando os resultados da convolução permanecerem dentro da faixa terapêutica, mesmo que estejam fora do intervalo de confiança. Neste caso, deve-se estabelecer uma faixa mais estreita dos valores extremos.

4.2. Deconvolução

Dados aceitáveis de níveis plasmáticos são estabelecidos para ambos os lotes da forma farmacêutica, tanto o de liberação mais rápida como o de liberação mais lenta em relação àquela do biolote. Esses dados podem ser selecionados usando os extremos do intervalo de confiança de 95% ou ± 1 desvio padrão da curva média de níveis plasmáticos. Essas curvas são submetidas a deconvolução e a curva resultante da velocidade de absorção é usada para estabelecer as especificações superiores e inferiores de dissolução em cada tempo.

No caso de correlação de nível B e C, lotes do produto devem ser preparados nos limites de dissolução superiores e inferiores propostos e deve ser demonstrado que esses lotes são aceitáveis pelo desempenho de um estudo de biodisponibilidade-bioequivalência.

5. CONSIDERAÇÕES GERAIS SOBRE MEDICAMENTOS DE LIBERAÇÃO IMEDIATA

Uma vez que os mecanismos para liberação do fármaco de medicamentos de liberação modificada são mais complexos e variados em relação àqueles associados com medicamentos de liberação imediata, acredita-se que seria mais fácil desenvolver uma correlação in vitro-in vivo para os últimos. Infelizmente, a maioria dos estudos de correlação realizados com medicamentos de liberação imediata se baseia na correlação de nível C, apesar de, também, haver estudos empregando a teoria dos momentos estatísticos (nível B). Embora concebendo que uma mesma correlação de nível A possa ser utilizada com medicamentos de liberação imediata, correlações de nível B e C são as melhores que podem ser recomendadas para esses medicamentos.

