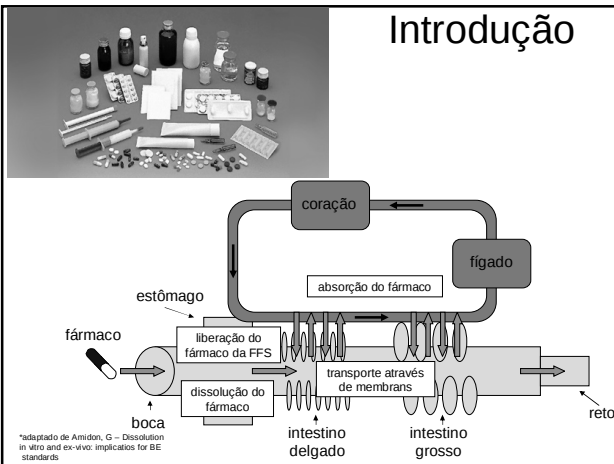


Universidade de São Paulo
Faculdade de Ciências Farmacêuticas
FBF 0304 - Biofarmacotécnica

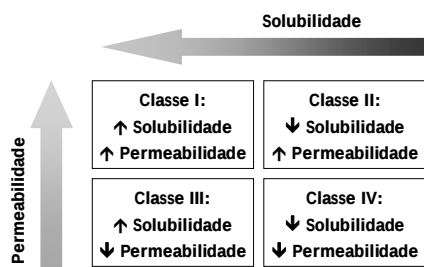
Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB) - Bioisenções

Marina de Freitas Silva

São Paulo - Agosto 2011



Sistema de Classificação Biofarmacêutica (SCB)



Amidon *et al.*, 1995

SCB

Aplicações:

- Bioensaios;
- Desenvolvimento de novas moléculas;
- Desenvolvimento farmacotécnico.

Solubilidade

A solubilidade aquosa de um fármaco é considerada alta de acordo com o SCB quando a relação dose:solubilidade for igual ou menor que 250 ml, ou seja:

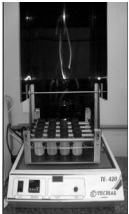
$$\frac{\text{maior dose oral do produto (mg)}}{\text{solubilidade (mg/ml)}} = \text{ou menor que 250 ml}$$

Faixa de pH = 1 a 7,5 a 37 °C

Solubilidade

Métodos:

- Shake Flask
- Dissolução intrínseca
- Titulação ácido - base



Permeabilidade

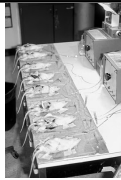
De acordo com o SCB, um fármaco é considerado de alta permeabilidade quando 90% ou mais da dose oral administrada são absorvidos no intestino delgado



Permeabilidade

FIGURE 1. The relationship between oral bioavailability and permeability. The relationship between oral bioavailability and permeability is shown for a drug with a low first-pass effect (F = 0.5) and a drug with a high first-pass effect (F = 0.1). The relationship between oral bioavailability and permeability is shown for a drug with a low first-pass effect (F = 0.5) and a drug with a high first-pass effect (F = 0.1).

- Estudos *in vivo*: estudos em humanos (Perfusão intestinal; estudo de balanço de massas; Biodisponibilidade absoluta) e estudo de perfusão em modelo animal
- Estudo *in vitro* (segmentos intestinais; modelos celulares: CaCo 2; MDCK, etc; membranas artificiais: PAMPA)
- Estudos *in silico* (modelos computacionais)



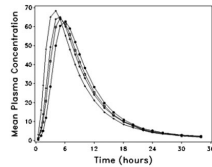
Dissolução

É o processo pelo qual uma substância sólida entra em solução, ou seja, se dissolve. A velocidade de dissolução é crítica para a absorção de fármacos administrados por meio de medicamentos.



Biodisponibilidade

É a extensão e a velocidade pelas quais o princípio ativo chega à circulação sistêmica a partir da administração extravascular.



BIOISENÇÃO E SCB

- CASOS DE MEDICAMENTOS QUE PODEM SER CONSIDERADOS PARA BIOISENÇÃO SEGUNDO A FDA/USA:
- QUE CONTÉM FÁRMACOS DA CLASSE I
- QUE APRESENTAM RÁPIDA DISSOLUÇÃO - MÍNIMO DE 85% DISSOLVIDOS EM 30 MIN EM 3 DIFERENTES MEIOS (pH 1,2 ; 4,5 e 6,8) USANDO A PÁ A 50 RPM OU A CESTA A 100 RPM A 37 °C - 900 ml
- QUE NÃO CONTENHAM EXCIPIENTES QUE POSSAM INFLUENCIAR A ABSORÇÃO DO FÁRMACO
- QUE NÃO CONTENHAM FÁRMACOS DE BAIXO IT
- QUE NÃO SEJAM PARA ABSORÇÃO NA CAVIDADE ORAL

BIOISENÇÃO E SCB

- CONSIDERANDO AS RESTRIÇÕES CITADAS, O MEDICAMENTO SE COMPORTARIA NO ORGANISMO COMO UMA SOLUÇÃO
- NESSE CASO A FORMULAÇÃO NÃO INTERFERE NA ABSORÇÃO
- A RÁPIDA DISSOLUÇÃO E A ALTA PERMEABILIDADE GARANTEM A ABSORÇÃO DURANTE A PASSAGEM PELO INTESTINO DELGADO (CERCA DE 4h), SEM A INFLUÊNCIA DA FORMULAÇÃO E SEM DIFERENÇAS IMPORTANTES ENTRE OS PRODUTOS

BIOISENÇÃO E SCB REVISÃO DA OMS

- NA ÚLTIMA DÉCADA, NOVOS TRABALHOS ENVOLVENDO O SCB FORAM DESENVOLVIDOS, LEVANDO A DISCUSSÕES SOBRE O CRITÉRIO ADOPTADO PELA FDA PARA POSSÍVEIS BIOISENÇÕES (CONSIDERADO CONSERVADOR)
- A OMS PROMOVEU DISCUSSÕES, REVIU O CRITÉRIO E ESTÁ PROPONDO O SEGUINTE:
- DEFINIÇÃO DE ALTA SOLUBILIDADE – na avaliação da relação dose : solubilidade a WHO propõe o intervalo de pH de 1,2 a 6,8 (a redução de 7,5 para 6,8 reflete a necessidade do fármaco estar dissolvido antes de alcançar o jejuno, para garantir a absorção)

- DEFINIÇÃO DE ALTA PERMEABILIDADE – a WHO propõe que sejam considerados altamente permeáveis os fármacos absorvidos em uma extensão de 85% ou mais
- COM ESSA ABORDAGEM ALGUNS FÁRMACOS ANTERIORMENTE CLASSIFICADOS COMO DE CLASSE III PASSAM A SER DE CLASSE I, POR EXEMPLO:
 - paracetamol, AAS, alopurinol, lamivudina, prometazina
- O IMPACTO DESSA REVISÃO DA OMS É O FATO DE QUE MUITOS DOS MEDICAMENTOS DA LISTA DE MEDICAMENTOS ESSENCIAIS PASSAM A SER ELEGÍVEIS PARA BIOISENÇÕES

EXTENSÕES PARA BIOISENÇÕES COM BASE NO SCB

- NO ANEXO 7 A OMS ESTÁ PROPONDO UMA EXTENSÃO DO CRITÉRIO PARA BIOISENÇÕES INCLUINDO:
- NOVO CRITÉRIO PARA CLASSIFICAÇÃO DE FÁRMACOS NA CLASSE I – faixa de pH para a relação dose : solubilidade (1,2 a 6,8) e alta permeabilidade a partir de 85% de absorção
- NOVOS REQUISITOS QUE PERMITEM QUE FÁRMACOS DA CLASSE III POSSAM SER ELEGÍVEIS – aplicação de critérios mais restritos de dissolução
- PRODUTOS COM FÁRMACOS DA CLASSE II QUE SÃO ÁCIDOS FRACOS PASSAM A SER ELEGÍVEIS – com a relação dose : solubilidade de 250 ml a pH 6,8, dissolução rápida a pH 6,8 e dissolução comparável com o produto de referência nos pHs 1,2 e 4,5

BIOISENÇÕES COM BASE NO SCB SEGUNDO A FDA/USA

CLASSE I - AS AP ELEGÍVEL	CLASSE II - BS AP NÃO ELEGÍVEL
CLASSE III - AS BP NÃO ELEGÍVEL	CLASSE IV - BS BP NÃO ELEGÍVEL

BIOISENÇÕES COM BASE NO SCB SEGUNDO A OMS

CLASSE I - AS AP ELEGÍVEL	CLASSE II - BS AP ELEGÍVEL SE D/S É 250 ML OU MENOS EM pH 6,8
85% abs → CLASSE III - AS BP ELEGÍVEL SE A DISSOLUÇÃO É MUITO RÁPIDA	CLASSE IV - BS BP NÃO ELEGÍVEL

CRITÉRIO ADICIONAL DA OMS PARA APLICAÇÃO DAS BIOISENÇÕES

- Como o foco da OMS é a Lista de Medicamentos Essenciais (LME), ela cita no Anexo 8 que para esses medicamentos é imperativa uma análise risco/benefício pela ARN antes da tomada de decisão para a bioisenção
- Exemplo: amoxicilina (em alguns países é usada para tratamento de infecções leves ou moderadas; em outros para casos mais graves; o risco para o paciente é distinto, se a ARN tomar uma decisão equivocada em relação à BE)

CRITÉRIO ADICIONAL DA OMS PARA APLICAÇÃO DAS BIOISENÇÕES

- Segundo a OMS a elegibilidade depende de 4 fatores:
 - (1) SCB (revista pela OMS)
 - (2) Análise risco/benefício
 - (3) Dissolução
 - - dissolução muito rápida (maior que 85% em 15 min) em meio padrão a pH 1,2 ; 4,5 e 6,8 a 75 rpm (pá) ou 100 rpm (cesta) – aplicável a fármacos Classe III
 - - dissolução rápida (maior que 85% em 30 min) em meio padrão a pH 1,2 ; 4,5 e 6,8 a 75 rpm (pá) ou 100 rpm (cesta) para fármacos Classe I ou Classe II que são ácidos fracos e que cumprem o requisito da relação dose : solubilidade igual a 250 ml em pH 6,8
 - (4) Considerações sobre os excipientes

CRITÉRIO ADICIONAL DA OMS PARA APLICAÇÃO DAS BIOISENÇÕES

- CONSIDERAÇÕES SOBRE OS EXCIPIENTES:
 - Segundo a OMS, a ARN deve dar atenção especial aos excipientes no caso dos medicamentos genéricos, uma vez que podem influenciar a solubilidade e a permeabilidade dos fármacos
 - Sugere que a ARN pode se basear na experiência adquirida com a aprovação de medicamentos genéricos em seu país ou outros países
 - Se o genérico usa excipientes que já foram utilizados e aprovados, em quantidades semelhantes, pode-se supor que não ocorram problemas em relação à BD. Caso contrário, a bioisenção será inaplicável
 - Lista de excipientes – www.fda.gov/cder/lig/liqfaqWEB.htm

CRITÉRIO ADICIONAL DA OMS PARA APLICAÇÃO DAS BIOISENÇÕES

- A “INTERNATIONAL PHARMACEUTICAL FEDERATION” (FIP) – www.fip.org também estabeleceu uma abordagem sistemática para a decisão da aplicação das bioisenções publicada no *Journal of Pharmaceutical Sciences*:
- www3.interscience.wiley.com/cgi-bin/jhome/68503813
- São monografias com informações detalhadas sobre as considerações a serem feitas no caso de bioisenções

TABELAS DA OMS - LME - SCB

- A OMS apresenta no anexo 8 três tabelas com dados sobre os medicamentos da 14ª LME ("WHO Model List of Essential Medicines") de março de 2005, empregando os critérios revisados já citados

- **Fontes dos dados:**

- solubilidade e permeabilidade – dados da literatura (Martindale's, The Merck Index, artigos científicos)
- as doses usadas para o cálculo da relação dose:solubilidade são aquelas estabelecidas na LME

TABELAS DA OMS - LME - SCB

- Quando não foi possível estabelecer claramente a classificação do fármaco por falta de dados, a OMS adotou a condição mais severa (crítica ou desafiadora). Por exemplo:

- Se a substância é altamente solúvel, mas não foram encontrados dados sobre a BD absoluta, adotou-se as condições de dissolução propostas para a Classe III

- No caso de combinações fixas (amoxicilina e ácido clavulínico, p. ex.), as condições de teste adotadas foram as da Classe III, apesar da amoxicilina ser da Classe I

TABELAS DA OMS - LME - SCB

- **ANÁLISE RISCO/BENEFÍCIO:**

- Para minimizar os riscos de uma decisão regulatória incorreta ao adotar uma bioisenção para registro de um medicamento, em termos de saúde pública e de risco individual para ao paciente, a ARN deve considerar a experiência clínica local considerando a indicação terapêutica, variações farmacocinéticas específicas (polimorfismo genético), etc.

- Nas tabelas da OMS os riscos conhecidos foram citados como RISCOS POTENCIAIS. A não citação de riscos para um medicamento da LME não significa que não existam riscos potenciais

PROCEDIMENTOS (TESTES) PARA BIOISENÇÃO SEGUNDO A OMS

- **PARA FÁRMACOS DA CLASSE I (AS – AP):**

- Para medicamentos de rápida dissolução (mais que 85% em 30 min – pH 1,2 ; 4,5 e 6,8 – pá a 75 rpm ou cesta a 100 rpm): os perfis de dissolução do candidato à bioisenção e do referência devem ser comparados usando o fator f_2 ou outro método válido
- Se a dissolução de mais de 85% ocorre em até 15 min o tratamento matemático para comparação (f_2) não é necessário

PROCEDIMENTOS (TESTES) PARA BIOISENÇÃO SEGUNDO A OMS

- **PARA FÁRMACOS DA CLASSE III (AS – BP):**

- A bioisenção só pode ser considerada se o produto teste e o referência apresentarem dissolução muito rápida (mais que 85% em 15 min – pH 1,2 ; 4,5 e 6,8 – pá a 75 rpm ou cesta a 100 rpm)
- Os riscos de uma decisão equivocada devem ser bem avaliados (fármacos com absorção em sítios específicos, indução ou competição no sítio de absorção, excipientes, riscos terapêuticos, etc.)

PROCEDIMENTOS (TESTES) PARA BIOISENÇÃO SEGUNDO A OMS

- **PARA FÁRMACOS DA CLASSE II QUE SÃO ÁCIDOS FRACOS:** são altamente solúveis em pH 6,8, mas não em pH 1,2 ou 4,5 e são altamente permeáveis
- A bioisenção só pode ser considerada se o produto teste apresentar rápida dissolução (mais que 85% em 30 min a pH 6,8 – pá a 75 rpm ou cesta a 100 rpm) e se apresentar perfil de dissolução semelhante (f_2) ao do referência nos 3 pHs – 1,2 ; 4,5 e 6,8
- Para fármacos da Classe II com relação dose:solubilidade igual ou menor que 250 ml a pH 6,8, os excipientes devem ser rigorosamente avaliados (tipo e quantidade de tensoativos na formulação)

Monografias Bioisenção FIP

COMMENTARY

Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System (BCS) Literature Data: Verapamil Hydrochloride, Propranolol Hydrochloride, and Atenolol

H. VOGELPÖHL,^{1,2} L. WELINK,^{2,3} G.L. AMIDON,² H.E. JUNGINGER,⁴ K.K. MEHRA,⁵ H. MÖLLER,⁶ M. OELING,^{2,4} V.P. SHAH,^{2,4} D.M. BARENDSE⁴

¹RIVM—National Institute for Public Health and the Environment, Center for Quality of Chemical/Pharmaceutical Products, P.O. Box 1, 3720 BA Bilthoven, The Netherlands

²Medicines Evaluation Board in the Netherlands, P.O. Box 16229, 2500 BE The Hague, The Netherlands

³College of Pharmacy, University of Michigan, Ann Arbor, Michigan

⁴Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, Leiden University, Division of Pharmaceutical Technology, P.O. Box 9502, 2300 RA Leiden, The Netherlands

⁵University of Saskatchewan, Saskatoon, Saskatchewan, Canada, S7N 5C9

⁶Zentralinstitutum Deutscher Apotheker, Carl-Neuberg-Strasse 20, 65760 Eschborn, Germany

⁷Center of Drug Evaluation and Research, U.S. Food and Drug Administration, Rockville, Maryland

Received 11 June 2003; revised 23 October 2003; accepted 1 January 2004

Published online in Wiley InterScience (www.interscience.wiley.com). DOI 10.1002/jps.20331

ABSTRACT: Literature data related to the Biopharmaceutics Classification System (BCS) are presented on verapamil hydrochloride, propranolol hydrochloride, and atenolol in the form of BCS-monographs. Data on the qualitative composition of immediate release (IR) tablets containing these active substances with a Marketing Authorization (MA) in the Netherlands (NL) are also provided, in view of these MA's the assumption was made that these tablets were bioequivalent to the immediate-release product. The development of a database with BCS-related data is assessed by the International Pharmaceutical Federation (FIP), © 2004 Wiley-Liss, Inc. and the American Pharmaceutics Association J Pharm Sci 94: 1945–1956, 2005

Keywords: BCS; biowaiver; verapamil; propranolol; atenolol

Conclusões

- In conclusion, the Guidances only describe the possibility of a biowaiver for Class I substances. From the data obtained, atenolol is indicated as a BCS Class III substance. In a provisional classification of the WHO Essential Drugs, this API was also classified to be BCS Class III.8 However, we conclude that atenolol might be a candidate for a biowaiver, as excipient interaction appeared not to be critical with regard to the absorption of atenolol, provided that tablets are formulated with well-known excipients as listed in Table 7, show rapid in vitro dissolution, and meet the dissolution profile comparison criteria as defined in the Guidances. Class III substances have also been reported as candidates for biowaivers by other authors.^{25,58} The USP 26 criteria and method can be used to assure batch to batch consistency.

SCB - ANVISA



Ministério da Saúde
Agência Nacional de Vigilância Sanitária

INSTRUÇÃO NORMATIVA - Nº 4, DE 3 DE AGOSTO DE 2011

Dispõe sobre a lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB) e dá outras providências.

A Diretora Colegiada da Agência Nacional de Vigilância Sanitária, no uso da atribuição que lhe confere o inciso IV do art. 11 da Resolução aprovada pelo Decreto nº 3.220, de 16 de abril de 1999, e tendo em vista o disposto no inciso II nos §§ 1º e 2º da art. 24 do Regulamento Interno aprovado nos termos do Anexo I da Portaria nº 354 da ANVISA, de 11 de agosto de 2006, resolvido no DSV nº 21 de agosto de 2006, em reunião realizada em 2 de agosto de 2011, e

considerando as disposições contidas na Resolução RDC nº 37 de 3 de agosto de 2011, que trata da seleção e substituição de estudos de bioequivalência relativa/bioequivalência;

adota a seguinte Instrução Normativa e eu, Diretor-Presidente, determino a sua publicação:

Art. 1º Fica aprovada a lista de fármacos candidatos à bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica (SCB), nos termos da art. 2º da Resolução-RDC nº 37 de 2011 que dispõe sobre a Guia para seleção e substituição de estudos de bioequivalência relativa/bioequivalência.

Art. 2º Medicamentos genéricos, similares ou novos, cuja liberação imediata, contendo os seguintes fármacos, poderão ser candidatos à bioisenção baseada no sistema de classificação biofarmacêutica:

I - ácido acetilsalicílico;

II - cloridrato de propranolol;

III - cloridrato de doxiciclina;

IV - dipirona;

V - etanamina; VI - fluoxetina;

VII - isoniazida;

VIII - metformina;

IX - metoprolol;

X - metoprolol;

XI - paracetamol ou

XII - salicilato.

Correlação *in vitro* – *in vivo* (CIVIV)

- É um modelo matemático preditivo que descreve a relação entre uma característica *in vitro* da forma farmacêutica e uma resposta variável *in vivo*.
- Geralmente, a característica *in vitro* corresponde à velocidade de dissolução ou liberação do fármaco, e a resposta *in vivo* equivale à concentração plasmática do fármaco ou a quantidade absorvida de fármaco em função do tempo.
- Neste contexto, a bioequivalência de dois produtos pode ser assegurada *in vitro* (Elkoshi, 1999).

CIVIV

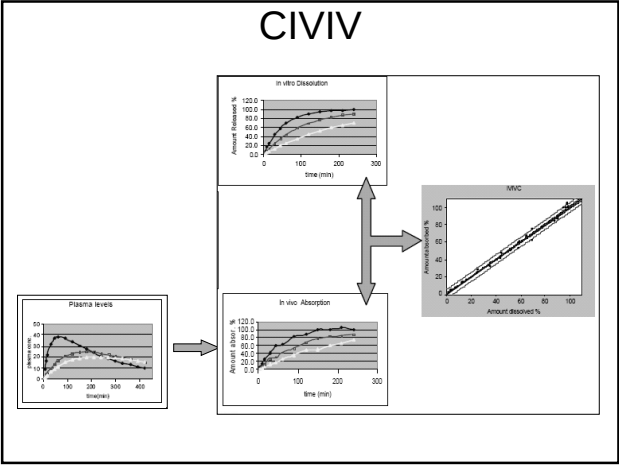
O principal objetivo da CIVIV é substituir a biodisponibilidade *in vivo* e, deste modo, embasar as bioisenções.

Existem três níveis de CIVIV.

Nível A
Nível B
Nível C

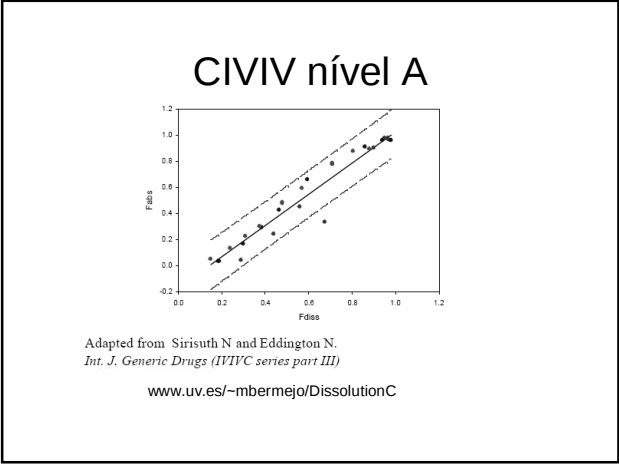
Correlação *in vitro* – *in vivo* (CIVIV)

- **Vantagens:**
 - ✓ Vantagens Éticas
 - ✓ Vantagens Econômicas
 - ✓ Vantagens nas alterações pós registros de medicamentos

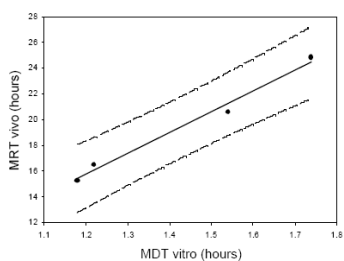


CIVIV

Nível A	Nível B	Nível C
• Nível mais alto de correlação • Correlação matemática ponto a ponto	• Correlação entre TM residência do fármaco e TM dissolução • Curvas de decaimento plasmático não reflete perfil de dissolução	• Estabelece relação de um único ponto entre um parâmetro de dissolução e um parâmetro farmacocinético • Útil no desenvolvimento de formulações

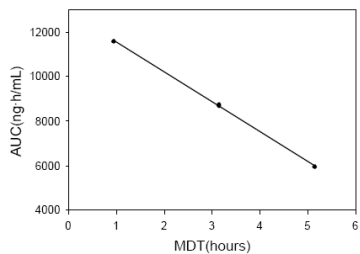


CIVIV nível B



Adapted from Sirisuth N and Eddington N.
Int. J. Generic Drugs (IIVVC series part III)
www.uv.es/~mbermejo/DissolutionC

CIVIV nível C



Adapted from Balan G *et al. J. Pharm Sci* **90**(8)1176-1185.(2001)
www.uv.es/~mbermejo/DissolutionC

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> ≈ vel. diss. <i>in vivo</i>
III	Alta	Baixa	Limitada ou negativa
IV	Baixa	Baixa	Limitada ou negativa

Fatores que exercem influência no processo de absorção

- Presença de alimentos;
- Motilidade do TGI;
- Tempo de esvaziamento gástrico;
- Tempo de trânsito intestinal;
- Conteúdo intestinal (pH, enzimas, lipídeos);
- Mecanismo de absorção do fármaco;
- Permeabilidade;
- Variação das propriedades físico-químicas do fármaco durante o trânsito gastrointestinal.

CIVIV versus SCB classe 1

Pharmaceutical Research, Vol. 15, No. 3, 1998

Research Paper

Development and Internal Validation of an *In Vitro-In Vivo* Correlation for a Hydrophilic Metoprolol Tartrate Extended Release Tablet Formulation

Natalie D. Eddington,^{1,2,4} Patrick Marroum,³ Ramana Upoor,³ Ajaz Hussain,³ and Larry Augsburger²

Received August 1, 1997; accepted December 11, 1997

Purpose. To develop and validate internally an *in vitro-in vivo* correlation (IVIVC) for a hydrophilic matrix extended release metoprolol tablet.

Methods. *In vitro* dissolution of the metoprolol tablets was examined using the following methods: Apparatus II, pH 1.2 & 6.8 at 50 rpm

ment of extended release dosage form optimization. An IVIVC is a relationship (preferably linear) between a biological parameter (C_{max}, T_{max} or AUC) produced by a dosage form and an *in vitro* characteristic (e.g. *in vitro* dissolution) (1). The highest level of correlation, Level A, is usually linear and is a direct relationship between the amount of drug dissolved and the amount of drug absorbed (1-3). The recent *In Vitro-In Vivo* Correlation Guidance developed by the FDA states that the main objective of developing and evaluating an IVIVC is to enable the dissolution test to serve as a surrogate for *in vivo* bioavailability studies. This may reduce the number of bioequivalence studies required for approval as well as during scale-up and post approval change (3). There are numerous examples of Level A correlations in the literature, however many fall short in assessing the predictability of the correlation. The process for the development and validation of an IVIVC has been outlined in the FDA-IVIVC guidance (3). The development of the correlation usually involves the following three steps:

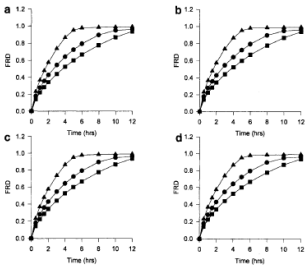


Fig. 1. Mean metoprolol dissolution versus time profile for slow (●), moderate (■) and fast (▲) extended release tablets using: (a) Apparatus II, pH 1.2, 50 rpm; (b) Apparatus II, pH 6.8, 50 rpm; (c) Apparatus I, pH 6.8, 100 rpm; and (d) Apparatus I, pH 6.8, 150 rpm.

Resultados

Table I. *f₂* Metric for Various Dissolution Testing Systems for Extended Release Metoprolol Formulations

pH	Conditions	Formulations	<i>f₂</i>
1.2	Paddle, 50 rpm	moderate fast	39.95
		moderate slow	70.59
		fast slow	30.28
6.8	Paddle, 50 rpm	moderate fast	42.35
		moderate slow	42.04
		fast slow	28.05
6.8	Basket, 100 rpm	moderate fast	33.41
		moderate slow	77.05
		fast slow	31.51
6.8	Basket, 150 rpm	moderate fast	45.99
		moderate slow	39.26
		fast slow	30.88

Resultados

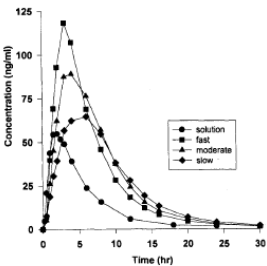


Table 2. Mean Pharmacokinetic Parameters after Extended Release Metoprolol Formulations

Formulation	C _{max} (ng/L)	T _{max} (hrs)	AUC ₀₋₂₄ (µg·hr/L)
Solution	58.6 (13.8)	2.07 (0.53)	346 (40.6)
Slow	66.2 (15.4)	4.86 (1.06)	718 (192)
Moderate	91.0 (32.5)	3.57 (0.53)	810 (287)
Fast	130 (31.5)	3.14 (0.38)	821 (197)

Fig. 2. Mean metoprolol plasma concentration versus time profile after oral solution, slow, moderate and fast release formulations.

Resultados

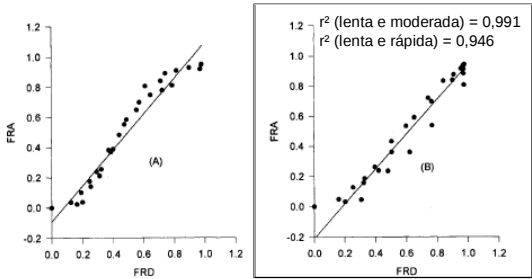


Fig. 3. IVIVC model linear regression plots of FRA vs FRD for the slow, moderate and fast tablets: (A) Apparatus II, pH 6.8, 50 rpm and (B) Apparatus I, pH 6.8, 150 rpm.

r² > 0,9

Resultados

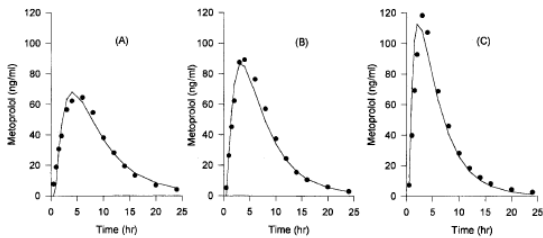


Fig. 4. Observed (●) and predicted (—) metoprolol plasma concentration for the (A) slow, (B) moderate and (C) fast releasing formulation using apparatus I, pH 6.8 150 rpm and the S/M/F IVIVC model.

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 (CIV/IV)]. 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.

NEGRN, C.M.; DELGADO, A.; LLABRÉS, M.; EVORA, 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.127-152, 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. 285-286, 2010.

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