

# **Guía para la Industria: Formas de dosificación oral de liberación prolongada: elaboración, evaluación y aplicación de correlaciones in vitro/in vivo**

Final

Se consiguen copias adicionales en:

Oficina de Adiestramiento y Comunicaciones

División de la Gerencia de Comunicaciones

The Drug Information Branch, HFD-210

5600 Fishers Lane

Rockville, MD 20857

(Tel) 301-827-4573

(Internet) [Guidance \(Drugs\) \(/guidances-drugs\)](#)

Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos

Administración de Alimentos y Drogas

Centro de Evaluación e Investigación de Drogas (CDER)

Septiembre de 1997

BP 2

**Índice**

## **I. INTRODUCCIÓN 1**

## **II. ANTECEDENTES 1**

## **III. CATEGORÍAS DE CORRELACIONES IN VITRO/IN VIVO 3**

### **A. Nivel A 3**

**B. Nivel B 3**

**C. Nivel C 4**

**D. Nivel C múltiple 4**

**IV. CONSIDERACIONES GENERALES 4**

**V. ELABORACIÓN Y EVALUACIÓN DE UNA CORRELACIÓN *IN VITRO/IN VIVO* DE NIVEL A 5**

**A. Cómo elaborar la correlación 5**

**B. Cómo evaluar la predicibilidad de una correlación de Nivel A 6**

**VI. ELABORACIÓN Y EVALUACIÓN DE UNA CORRELACIÓN *IN VITRO/IN VIVO* DE NIVEL C 10**

**VII. APLICACIONES DE UNA IVIVC 11**

**A. Bioexenciones para cambios en la fabricación de un producto medicinal 11**

**B. Cómo establecer especificaciones de disolución 16**

**REFERENCIAS 20**

**DEFINICIÓN DE TÉRMINOS 21**

## **GUÍA PARA LA INDUSTRIA<sub>1</sub>**

**Formas de dosificación oral de liberación prolongada:**

**elaboración, evaluación y aplicación**

**de correlaciones *in vitro/in vivo***

**I. INTRODUCCIÓN**

Esta guía provee recomendaciones para patrocinadores farmacéuticos que piensan elaborar documentación para apoyar una correlación *in vitro/in vivo* (IVIVC) para un producto medicinal oral de liberación prolongada (ER) para presentación en una solicitud de fármaco nuevo (NDA), una solicitud abreviada de fármaco nuevo (ANDA) o una solicitud de fármaco antibiótico (AADA). La guía presenta una perspectiva global de (1) métodos para elaborar una IVIVC y evaluar su predicibilidad; (2) usar una IVIVC para establecer especificaciones de disolución; y (3) aplicar una IVIVC como sustituto de bioequivalencia *in vivo* cuando sea necesario documentar la bioequivalencia durante el proceso de aprobación inicial o debido a ciertos cambios anteriores o posteriores a la aprobación (p.ej., cambios en formulación, equipo, proceso y sitio de fabricación).

## II. ANTECEDENTES. BACKGROUND

El concepto de la IVIVC, en particular para los productos medicinales de ER, ha sido tratado extensamente por los científicos farmacéuticos. La habilidad de predecir, precisa y exactamente, las características de biodisponibilidad esperadas para un producto de ER a partir de las características del perfil de disolución es una meta que se ha intentado lograr durante mucho tiempo. Varios talleres y publicaciones han provisto información en apoyo de esta meta. Éstos se tratan brevemente a continuación:

\_ Un informe de un taller patrocinado por ASCPT/DIA/APS/FDA en 1987 titulado *Informe del Taller de Formas de Dosificación de CR: temas y controversias* (1987) indicaba que la condición de la ciencia y la tecnología en ese momento no permitía realizar una IVIVC constantemente significativa para formas de dosificación de ER y alentaba la IVIVC como un objetivo futuro. Se consideraba que las pruebas de disolución sólo eran útiles para control del proceso, estabilidad, cambios menores en la formulación y cambios en el sitio de fabricación.

\_ \_ Un Artículo de USP PF Stimuli en julio de 1988 estableció la clasificación de IVIVC en los Niveles A, B y C que se utilizan actualmente.

\_ Un informe de un taller patrocinado por ASCPT/DIA/APS/FDA en 1990 titulado *Pruebas y correlación in vitro/in vivo para formas de dosificación oral de liberación controlada/modificada* (1990) concluyó que, aunque la ciencia y la tecnología no siempre permitieran una IVIVC significativa, la elaboración de una IVIVC era un objetivo importante en forma producto por producto. Se describieron los procedimientos para elaborar, evaluar y aplicar una IVIVC. Se sugirió la validación de las

especificaciones de disolución mediante un estudio de bioequivalencia involucrando dos tandas del producto con perfiles de disolución en las especificaciones de disolución superior e inferior.

\_ El Capítulo 1088 de la USP también describe técnicas apropiadas para las correlaciones de Nivel A, B y C, así como métodos para establecer las especificaciones de disolución.

\_ Se elaboró información adicional relacionada con las IVIVC en un taller patrocinado por USP/AAPS/FDA, que resultó en un informe titulado *Informe del Taller II: Aumento en escala de las formas de dosificación oral de liberación prolongada* (1993). Este informe identificó los objetivos de una IVIVC como el uso de la disolución como sustituto de las pruebas de bioequivalencia, así como una ayuda para establecer las especificaciones de disolución. El informe concluyó que se puede utilizar la disolución como un sustituto sensible, confiable y reproducible de las pruebas de bioequivalencia. El informe apoyó los conceptos del Capítulo 1088 de la USP y además halló que una IVIVC puede ser útil para cambios distintos a cambios menores en la formulación, el equipo, el proceso, el sitio de fabricación y el tamaño de la tanda.

Estos informes documentan la confianza cada vez mayor en la IVIVC para calcular las características de biodisponibilidad *in vivo* para un producto medicinal de ER. En este aspecto, ha sido evidente un aumento en la actividad de IVIVC en las presentaciones de las NDA. Sin embargo, todavía no se ha definido bien el proceso completo de elaborar una IVIVC de alta calidad y predicibilidad que identifique las aplicaciones específicas de tales correlaciones.

Como parte del proceso de elaboración de esta guía, la Agencia realizó varias encuestas de las presentaciones de NDA para productos medicinales de ER para averiguar el número de veces que se desarrollaron IVIVC. La primera encuesta incluyó presentaciones de NDA de 1982 a 1992 y halló 9 IVIVC en 60 presentaciones. Una encuesta más reciente incluyó presentaciones de NDA de octubre de 1994 a octubre de 1995 y halló 9 IVIVC en 12 presentaciones.

Esta guía se basa en estas deliberaciones y publicaciones anteriores, así como el conocimiento actual en la FDA y en otros lugares acerca de los enfoques para elaborar IVIVC confiables y útiles. Esta guía describe los niveles de correlaciones que se pueden establecer con diversos grados de utilidad, consideraciones importantes para la experimentación *in vivo* e *in vitro*, la evaluación de

la correlación enfocando la característica crítica de la predicibilidad y aplicaciones prácticas que se pueden lograr utilizando la IVIVC. Teniendo esta guía disponible, se alienta a los patrocinadores a

elaborar IVIVC para los productos de ER con la expectativa de que la información será útil para establecer las especificaciones de disolución y permitirá ciertos cambios de formulación y fabricación sin un estudio de bioequivalencia in vivo.

### **III. CATEGORÍAS DE CORRELACIONES IN VITRO/IN VIVO**

#### **A. Nivel A**

Por lo general se calcula una correlación<sup>2</sup> de Nivel A mediante un procedimiento de dos etapas: descircunvolución seguida por comparación de la fracción del fármaco absorbido con la fracción del fármaco disuelto. Por lo general una correlación de este tipo es lineal y representa una relación de punto a punto entre la disolución *in vitro* y la velocidad de toma *in vivo* (p.ej., la disolución in vivo del fármaco desde la forma de dosificación). En una correlación lineal, las curvas de disolución in vitro y toma in vivo podrán ser directamente superponibles o podrán hacerse superponibles mediante el uso de un factor de escala. Las correlaciones no lineales, aunque poco comunes, también podrán ser apropiadas.

Es posible utilizar enfoques alternativos para elaborar una IVIVC de Nivel A. Una alternativa se basa en un procedimiento de circunvolución que sirve de modelo de la relación entre la disolución in vitro y la concentración plasmática en un solo paso. Se comparan directamente las concentraciones plasmáticas predichas por el modelo con las observadas. Para estos métodos es deseable un tratamiento de referencia, pero la falta de él no impide la habilidad de elaborar una IVIVC.

No importa el método utilizado para establecer una IVIVC de Nivel A, el modelo deberá predecir el curso temporal in vivo entero a partir de los datos *in vitro*. En este contexto, el modelo se refiere a la relación entre la disolución *in vitro* de una forma de dosificación de ER y una respuesta in vivo como la concentración plasmática del fármaco o la cantidad de fármaco absorbido.

#### **B. Nivel B. Level B**

Una IVIVC de Nivel B utiliza los principios del análisis del momento estadístico. Se compara el tiempo de disolución in vitro medio con el tiempo de residencia medio o con el tiempo de disolución in vivo medio. Una correlación de Nivel B, al igual que una de Nivel A, utiliza todos los datos *in vitro* e in vivo, pero no se considera una correlación de punto a punto. Una correlación de Nivel B no refleja en forma única la curva real del nivel plasmático in vivo, porque varias curvas in vivo distintas producirán valores de tiempo residencia medio similares.

#### **C. Nivel C. Level C**

Una IVIVC de Nivel D establece una relación de punto único entre un parámetro de disolución, por ejemplo,  $t_{50\%}$ , el porcentaje disuelto en 4 horas, y un parámetro farmacocinético (p.ej., AUC,  $C_{max}$ ,  $T_{max}$ ). Una correlación de Nivel C no refleja la forma completa de la curva de tiempo de concentración plasmática, que es el factor crítico que define el rendimiento de los productos de ER.

#### **D. Nivel C múltiple. Multiple Level C**

Una correlación de Nivel C múltiple relaciona uno o varios parámetros farmacocinéticos de interés con la cantidad del fármaco disuelto en diversos puntos temporales del perfil de disolución.

#### **IV. CONSIDERACIONES GENERALES. GENERAL CONSIDERATIONS:**

Las siguientes declaraciones generales se aplican a la elaboración de una IVIVC en una NDA o ANDA/AADA:

\_\_ Se deberá proveer datos humanos para la consideración reglamentaria de una IVIVC.

\_\_ Se deberá realizar estudios de biodisponibilidad para la elaboración de la IVIVC con los sujetos suficientes como para caracterizar adecuadamente el rendimiento del producto medicinal bajo estudio. En conjuntos de datos aceptables anteriores, el número de sujetos ha oscilado entre 6 y 36. Aunque se prefieren los estudios de cruce, los estudios paralelos o análisis de estudios cruzados podrán ser aceptables. Los últimos podrán involucrar normalización con un tratamiento de referencia común. El producto de referencia en la elaboración

de una IVIVC podrá ser una solución intravenosa, una solución oral acuosa o un producto de liberación inmediata.

\_ Por lo general las IVIVC se elaboran en una condición de ayuno. Cuando no se tolera un fármaco en una condición de ayuno, se puede realizar los estudios en una condición de alimentación.

\_ Se podrá utilizar cualquier método de disolución in vitro para obtener las características de disolución de la forma de dosificación de ER. Se deberá utilizar el mismo sistema para todas las formulaciones ensayadas.

\_ El aparato de disolución preferido es el aparato I (cesta) o II (paleta) de la USP, utilizada a velocidades rotatorias reconocidas en el compendio (p.ej., 100 rpm para la cesta y 50-75 rpm para la paleta). En otros casos, se puede determinar las propiedades de disolución de algunas formulaciones de ER con el aparato III (cilindro de doble acción) o IV (celda de flujo continuo).

Se deberá consultar al personal de revisión apropiado del CDER antes de utilizar cualquier otro tipo de aparato.

\_ Se recomienda un medio acuoso, ya sea agua o una solución tamponada que preferentemente no exceda un pH de 6,8, como el medio inicial para la elaboración de una IVIVC. Se deberá presentar los datos suficientes como para justificar un pH mayor de 6,8. Para fármacos poco solubles, tal vez sea apropiado agregar un surfactante (p.ej., laurilsulfato sódico al 1%). Por lo general, se desalienta el uso de sistemas no acuosos e hidroalcohólicos salvo que fracasen todos los intentos con medios acuosos. Se deberá consultar al personal de revisión apropiado del CDER antes de utilizar cualquier otro medio.

\_ Se deberá determinar los perfiles de disolución de por lo menos 12 unidades de dosificación individuales de cada lote. Se deberá seleccionar una distribución conveniente de puntos de muestreo para definir los perfiles adecuadamente. El coeficiente de variación (CV) de los perfiles de disolución media de una sola tanda deberá

ser menos del 10%.

\_ Se considera que una IVIVC de Nivel A es la más informativa, y se la recomienda, de ser posible.

\_ Las correlaciones de Nivel C múltiples pueden ser tan útiles como las correlaciones de Nivel A. Sin embargo, si es posible tener una correlación de Nivel C múltiple, entonces también es probable y preferible una correlación de Nivel A.

\_ Las correlaciones de Nivel C pueden ser útiles en las etapas tempranas de la elaboración de las formulaciones cuando se están seleccionando las formulaciones piloto.

\_ Las correlaciones de Nivel B son las menos útiles para los fines reglamentarios.

\_ Las correlaciones de orden por rango son cualitativas y no se consideran útiles para fines reglamentarios.

## V. ELABORACIÓN Y EVALUACIÓN DE UNA CORRELACIÓN IN VITRO/IN VIVO DE NIVEL A. DEVELOPMENT AND EVALUATION OF A LEVEL A IN VITRO/IN VIVO CORRELATION

### A. Cómo elaborar la correlación. Developing the Correlation

El proceso visto más comúnmente para elaborar una IVIVC de Nivel A es (1) elaborar formulaciones con distintas velocidades de liberación, como lenta, mediana, rápida, o una sola velocidad de liberación si la disolución es independiente de condiciones; (2) obtener perfiles de disolución in vitro y perfiles de concentración plasmática in vivo para estas formulaciones; (3) calcular el curso temporal de absorción o disolución in vivo utilizando una técnica de descircunvolución apropiada para cada formulación y sujeto

(p.ej., Wagner-Nelson, descircunvolución numérica). Estos tres pasos establecen el modelo de IVIVC. Es posible utilizar enfoques alternativos para elaborar las IVIVC de Nivel A. A continuación hay información general adicional:

· · Se deberá mostrar la coherencia de la relación de la IVIVC con dos formulaciones o más con distintas velocidades de liberación para resultar en diferencias correspondientes en los perfiles de absorción. Aunque se puede definir una IVIVC con un mínimo de dos formulaciones con distintas velocidades de liberación, se recomienda tener tres formulaciones o más con distintas velocidades de liberación. Se podrá considerar excepciones a este enfoque (es decir, el uso de una sola formulación) para formulaciones en las cuales la disolución in vitro es independiente de las condiciones de la prueba de disolución (p.ej., medio, agitación, pH).

\_ Lo ideal es que las formulaciones se comparen en un solo estudio con un diseño de cruce.

\_ Si una o más de las formulaciones (las formulaciones de velocidad de liberación más alta o más baja) no muestra la misma relación entre la disolución in vitro y el rendimiento in vivo en comparación con las otras formulaciones, todavía se podrá utilizar la correlación dentro de la gama de velocidades de liberación cubiertas por las formulaciones restantes.

\_ La metodología in vitro deberá discriminar adecuadamente entre las formulaciones. Se puede realizar pruebas de disolución durante la etapa selectiva de la formulación utilizando varios métodos. Una vez elaborado un sistema discriminatorio, las condiciones de disolución deberán ser las mismas para todas las formulaciones probadas en el bioestudio para la elaboración de la correlación y se deberán fijar antes de emprender pasos adicionales hacia la evaluación de la correlación.

\_ Durante las etapas tempranas de la elaboración de la correlación, se podrá cambiar las condiciones de disolución para intentar la elaboración de una correlación de 1 a 1 entre el perfil de disolución in vitro y el perfil de disolución in vivo.

\_ Se podrá utilizar escala temporal mientras que el factor de escala temporal sea el mismo para todas las formulaciones. Escalas temporales distintas para cada formulación indican la ausencia de una IVIVC.

## **B. Cómo evaluar la predicibilidad de una correlación de Nivel A. Evaluating the Predictability of a Level A Correlation**

Se deberá evaluar una IVIVC para demostrar que se mantiene la predicibilidad del rendimiento in vivo de un producto medicinal a partir de sus características de disolución in vitro a lo largo de una gama de velocidades de liberación de disolución in vitro y cambios de fabricación. Ya que el objetivo de elaborar una IVIVC es establecer un modelo matemático predictivo entre una propiedad in vitro y una respuesta pertinente in vivo, la evaluación propuesta enfoca el cálculo del rendimiento predictivo o, por el contrario, el error de predicción. Según la aplicación propuesta para una IVIVC y el índice terapéutico del fármaco, podrá ser apropiada una evaluación interna y/o externa del error de predicción. La evaluación de la predicibilidad interna se basa en los datos iniciales utilizados para definir el modelo de IVIVC. La evaluación de la predicibilidad externa se basa en conjuntos de datos de pruebas adicionales.

La aplicación de uno o más de estos procedimientos al proceso de formar modelos de IVIVC constituye una evaluación de predicibilidad.

Un concepto importante es que cuantos menos datos haya disponible para la elaboración inicial de la IVIVC y la evaluación de predicibilidad, tantos más datos podrán hacer falta para definir la predicibilidad de la IVIVC completamente. Se considera óptima una combinación de tres o más formulaciones con distintas velocidades de liberación.

Otro factor significativo es la gama de velocidades de liberación estudiada. Las velocidades de liberación, según lo medido por porcentaje disuelto, para cada formulación estudiada, deberán diferir adecuadamente (p.ej., en un 10%). Esto debería resultar en perfiles in vivo que muestran una diferencia comparable, por

ejemplo, una diferencia del 10% en los parámetros farmacocinéticos de interés ( $C_{max}$  o AUC), entre cada formulación.

La metodología para evaluar la predicibilidad de las IVIVC es un área activa de investigación, y una variedad de métodos son posibles y potencialmente aceptables. Una correlación deberá predecir el rendimiento in vivo precisa y constantemente. Una vez lograda esta relación, se puede utilizar la disolución in vitro con confianza como sustituto para la bioequivalencia in vivo de los productos medicinales de ER en las situaciones descritas a continuación.

## 1. Consideraciones acerca de datos experimentales

### a. Propiedades de formas de dosificación: Dependencia de la liberación in vitro de las condiciones experimentales

Disolución independiente de condiciones: Si se demuestra que una disolución in vitro es independiente de las condiciones de disolución (p.ej., pH y agitación) y si se demuestra que el perfil de disolución in vitro es igual a la absorción in vivo o el perfil de disolución in vivo, entonces los resultados de una sola formulación (una velocidad de liberación) podrán bastar. Se recomienda la evaluación de los datos para esta formulación y la evaluación de conjuntos de datos de prueba adicionales, según sea apropiado, con el fin de calcular la predicibilidad interna y/externa.

Disolución dependiente de condiciones: En todos los demás casos donde se presenta un modelo de IVIVC, se deberá considerar insuficientes los resultados de una sola formulación (una velocidad de liberación). Para calcular la predicibilidad interna y/o externa, se recomienda la evaluación de datos de dos o más formulaciones con distintas velocidades de liberación.

## b. Predicibilidad interna y externa

Se puede considerar dos aspectos distintos de la predicibilidad. Sin embargo, no se recomiendan los dos aspectos en todos los casos.

*Cálculo interno del error de predicción:* El primer aspecto tienen que ver con evaluar lo bien que el modelo describe los datos utilizados para definir la IVIVC y es apropiado en todos los casos.

Si se utilizan formulaciones con tres velocidades de liberación o más para elaborar el modelo de IVIVC, tal vez no haga falta ninguna evaluación adicional más allá de este cálculo inicial del error de predicción para fármacos de índice terapéutico no estrecho (aplicaciones de Categoría 2a y b; ver la página 12). Sin embargo, según los resultados de este cálculo interno del error de predicción, tal vez sea apropiado determinar el error de predicción externamente.

Si sólo se utilizan dos formulaciones con velocidades de liberación distintas, la aplicación de la IVIVC está limitada aun más a las aplicaciones de Categoría 2a (ver la página 12). En esta circunstancia, se recomienda la determinación externa del error de predicción para una evaluación completa y la aplicación completa posterior de la IVIVC.

*Cálculo externo del error de predicción:* El segundo aspecto tiene que ver con lo bien que el modelo predice los datos cuando se utiliza un conjunto o más de datos de prueba adicionales que difieren de los que se utilizan para definir la correlación. Esto es apropiado en algunas situaciones, en particular cuando sólo se utilizan dos formulaciones con velocidades de liberación distintas para elaborar el modelo de IVIVC, cuando el cálculo interno del error de predicción no es decisivo, o cuando se estudia un fármaco de índice terapéutico estrecho.

Los conjuntos de datos de prueba adicionales utilizados para el cálculo externo del error de predicción podrán tener varias características distintas en comparación con los conjuntos de datos utilizados en la elaboración de la IVIVC. Aunque las formulaciones con velocidades de liberación distintas proveen la prueba óptima de la predicibilidad de una IVIVC, no hace falta preparar una formulación exclusivamente con este fin. Ante la ausencia de tal formulación, se puede considerar datos de otros tipos de formulaciones. En cada caso, los datos de biodisponibilidad deberán estar disponibles para el conjunto de datos bajo consideración.

Las siguientes representan, en orden decreciente de preferencia, las formulaciones que se pueden utilizar para calcular el error de predicción externamente:

\_ Una formulación con una velocidad de liberación distinta a las utilizadas en la elaboración de la IVIVC. La velocidad de liberación de la formulación de prueba puede estar dentro o fuera de la gama utilizada para definir la relación de IVIVC.

\_ Una formulación con una velocidad de liberación igual o similar, pero que involucra un cambio en la fabricación de esta tanda (p.ej. composición, proceso, equipo, sitio de fabricación).

\_ Una formulación con una velocidad de liberación igual o similar obtenida de otra tanda/lote sin ningún cambio de fabricación.

#### c. Propiedades farmacológicas del fármaco (índice terapéutico)

*Fármacos de índice terapéutico estrecho:* Si se ha de utilizar un modelo de IVIVC para calcular el rendimiento in vivo de las formulaciones de fármacos de índice terapéutico estrecho, se deberá realizar pruebas adicionales de la predicibilidad del modelo con un conjunto de datos que difiere de los conjuntos de datos utilizados para definir la

correlación. En otras palabras, se deberá evaluar la predicibilidad externa de la correlación.

*Fármacos con un índice terapéutico no estrecho:* Si se ha de utilizar un modelo de IVIVC para calcular el rendimiento *in vivo* de las formulaciones de fármacos de índices terapéuticos no estrechos, tal vez sea deseable probar la predicibilidad del modelo con un conjunto de datos que difiera de los conjuntos de datos utilizados para definir la correlación, pero no se considera tan importante como para un fármaco de índice terapéutico estrecho.

Nota - Si la clasificación de un fármaco como fármaco de índice terapéutico estrecho es incierta, se deberá consultar al personal de revisión apropiado del CDER.

## 2. Métodos para evaluar la predicibilidad

El objetivo de la evaluación de una IVIVC es calcular la magnitud del error en predecir los resultados de biodisponibilidad *in vivo* a partir de los datos de disolución *in vitro*. Este objetivo deberá guiar la selección e interpretación de los métodos de evaluación. Se podrá utilizar cualquier enfoque apropiado relacionado a este objetivo para evaluar la predicibilidad.

*Predicibilidad interna:* Todas las IVIVC deberán estudiarse en cuanto a predicibilidad interna. Un enfoque recomendado involucra el uso del modelo de IVIVC para predecir el perfil de concentración plasmática de cada formulación (o C<sub>max</sub> y/o AUC para una IVIVC de Nivel C múltiple) a partir de los datos de disolución de cada formulación respectiva. Esto se realiza para cada formulación utilizada para elaborar el modelo de IVIVC. Luego se compara la biodisponibilidad predicha con la biodisponibilidad observada para cada formulación y se realiza una determinación del error de predicción.

## *Criterios*

— Un error de predicción porcentual (% de PE) absoluto medio del 10% o menos para C<sub>max</sub> y AUC establece la predicibilidad de la IVIVC. Además, el % de PE para cada formulación no deberá exceder el 15%.

\_ Si no se cumplen estos criterios, es decir, si la predicibilidad interna de la IVIVC no es decisiva, se deberá realizar la predicibilidad externa de la IVIVC como determinación final de la habilidad de la IVIVC para usarse como sustituto de bioequivalencia.

Predicibilidad externa: Cuando se utiliza una IVIVC como sustituto de bioequivalencia es sumamente importante la certeza de que la IVIVC pueda predecir el rendimiento in vivo de los lotes posteriores del producto medicinal. Por lo tanto, podrá ser importante establecer la predicibilidad externa de la IVIVC. Esto involucra utilizar la IVIVC para predecir el rendimiento in vivo de una formulación de biodisponibilidad conocida que no se utilizó para elaborar el modelo de IVIVC.

### *Criterios*

\_ Un % de PE del 10% o menos para Cmax y AUC establece la predicibilidad externa de una IVIVC.

\_ Un % de PE de entre el 10 y el 20% indica una predicibilidad no decisiva y la necesidad de un estudio adicional utilizando conjuntos de datos. Se deberá evaluar los resultados del cálculo del PE de todos tales conjuntos de datos por constancia en la predicibilidad.

\_ Un % de PE mayor del 20% por lo general indica una predicibilidad inadecuada, salvo justificación contraria.

Con la excepción de fármacos de índice terapéutico estrecho, se puede omitir el paso de predicibilidad externa en el proceso de evaluación de la IVIVC si la evaluación de predicibilidad interna indica un % de PE aceptable. Sin embargo, cuando la evaluación de predicibilidad interna no es decisiva, se recomienda la evaluación de la predicibilidad externa.

## **VI. ELABORACIÓN Y EVALUACIÓN DE UNA CORRELACIÓN IN VITRO/IN VIVO DE NIVEL CVI. DEVELOPMENT AND EVALUATION OF A LEVEL C IN VITRO/IN VIVO CORRELATION**

Una correlación de Nivel C de punto único permite establecer una especificación de disolución en el punto temporal especificado. Aunque la información podrá ser útil en elaborar la formulación, por lo general no es posible la exención de un estudio de bioequivalencia in vivo (bioexención) si sólo hay un punto de correlación

disponible. Se puede utilizar una correlación de Nivel C de puntos múltiples para justificar una bioexención, siempre que la correlación haya sido establecida a lo largo de todo el perfil de disolución con un parámetro farmacocinético o más de interés. Esto se podría lograr correlacionando la cantidad disuelta en diversos puntos temporales con C<sub>max</sub>, AUC, o cualquier otro parámetro adecuado. Se deberá demostrar una relación en cada punto temporal con el mismo parámetro de modo que se pueda evaluar el efecto de cualquier cambio en disolución en el rendimiento in vivo. Si se puede lograr tal correlación de Nivel C múltiple,

entonces es probable la elaboración de una correlación de Nivel A. La correlación de Nivel C múltiple deberá basarse en por lo menos tres puntos temporales de disolución que cubren las etapas temprana, media y tardía del perfil de disolución. Las recomendaciones para evaluar la predicibilidad de las correlaciones de Nivel C dependerán del tipo de aplicación para la cual se ha de utilizar la correlación. Estos métodos y criterios son iguales a los de una correlación de Nivel A (ver la Sección V B2).

## **VII. APLICACIONES DE UNA IVIVC. APPLICATIONS OF AN IVIVC**

Las pruebas de disolución in vitro son importantes para (1) proveer control del proceso y seguridad cualitativa; (2) determinar las características de liberación estables del producto a lo largo del tiempo; y (3) facilitar ciertas determinaciones reglamentarias (p.ej., la ausencia de efecto en cambios menores en la formulación o del cambio en el sitio de fabricación en el rendimiento). En ciertos casos, especialmente para formulaciones de ER, la prueba de disolución puede servir no sólo de control de calidad para el proceso de fabricación sino también como un indicador de cómo funcionará la formulación in vivo. Por lo tanto, uno de los objetivos principales para la elaboración y la evaluación de una IVIVC es establecer la prueba de disolución como sustituto para los estudios de bioequivalencia humanos, lo cual puede reducir el número de estudios de bioequivalencia realizados durante el proceso de aprobación inicial así como con ciertos cambios de aumento en escala y posteriores a la aprobación. Sin embargo, para las aplicaciones esbozadas a continuación, se deberá mostrar la suficiencia del método de disolución in vitro para actuar como sustituto de las pruebas in vivo mediante una IVIVC cuya predicibilidad se haya establecido.

### **A. Bioexenciones para cambios en la fabricación de un producto medicinal . Biowaivers for Changes in the Manufacturing of a Drug Product**

#### **1. Categoría 1: Bioexenciones sin una IVIVC**

Para formulaciones que consisten en cuentas en cápsulas, siendo la única diferencia entre las concentraciones el número de cuentas, es posible lograr la aprobación de las concentraciones menores sin una IVIVC, siempre que estén disponibles los datos de biodisponibilidad para la concentración más alta.

Donde la guía para la industria SUPAC-MR: *Formas de dosificación oral de liberación modificada; Aumento en escala y cambios posteriores a la aprobación: química, fabricación y controles, pruebas de disolución in vitro y documentación de bioequivalencia in vivo* recomienda un bioestudio, es posible conseguir bioexenciones para los mismos cambios realizados en concentraciones menores sin una IVIVC si (1) todas las concentraciones son proporcionales en composición o cualitativamente iguales, (2) los perfiles de disolución in vitro de todas las concentraciones son similares, (3) todas las concentraciones tienen el mismo mecanismo de liberación, (4) se ha demostrado la bioequivalencia en la concentración más alta (comparando producto medicinal cambiado y no cambiado) y (5) se ha demostrado la proporcionalidad de las dosis para este producto medicinal de ER. En el último caso, (5), tal vez no haga falta documentar la proporcionalidad de las dosis si se ha demostrado la bioequivalencia en la concentración más alta y más baja del producto medicinal,

comparando producto medicinal cambiado y no cambiado para ambas concentraciones, según lo recomendado en SUPAC-MR.

Para las situaciones anteriores, se puede otorgar exenciones sin una IVIVC si se presentan los datos de disolución en la solicitud/el medio de compendio y en tres medios adicionales (p.ej. agua, 0,1N de HCl y tampón de USP a un pH de 6,8, comparando el producto medicinal después del cambio con el producto medicinal antes del cambio).

Es probable que se otorguen las bioexenciones, según lo definido en SUPAC-MR, que no necesiten ni pruebas de bioequivalencia ni una IVIVC en situaciones anteriores a la aprobación para productos medicinales de ER de índice terapéutico tanto estrecho como no estrecho si se presentan los datos de disolución, según lo descrito en SUPAC-MR.

*Comparación de perfiles de disolución:* Se puede comparar los perfiles de disolución utilizando métodos independientes de modelo o dependientes de modelo. Se describe un enfoque independiente de modelo utilizando un factor de similitud y criterios de comparación en SUPAC-MR.

## 2. Categoría 2: Bioexenciones que usan una IVIVC: Fármacos de índice terapéutico no estrecho

### a. Dos formulaciones/velocidades de liberación

Es probable que se otorgue una bioexención para un producto medicinal de ER que usa una IVIVC elaborada con dos formulaciones/velocidades de liberación para (1) cambios de sitio de fabricación de Nivel 3 según lo definido en SUPAC-MR; (2) cambios en excipientes que controlan la no liberación de Nivel 3 según lo definido en SUPAC-MR, con la excepción de la remoción o el reemplazo completos de los excipientes (ver a continuación).

### b. Tres formulaciones/velocidades de liberación

Es probable que se otorgue una bioexención para un producto medicinal de ER que utiliza una IVIVC elaborada con tres formulaciones/velocidades de liberación (o elaborada con dos formulaciones/velocidades de liberación estableciendo la predicibilidad externa) para (1) cambios de proceso de Nivel 3 según lo definido SUPAC-MR; (2) remoción o reemplazo completos de los excipientes que controlan la no liberación según lo definido en SUPAC-MR; y (3) cambios de Nivel 3 en los excipientes que controlan la liberación según lo definido en SUPAC-MR.

### c. Bioexenciones para concentraciones menores

Si se elabora una IVIVC con la concentración más alta, se podrá otorgar exenciones para cambios realizados en la concentración más alta y cualquier concentración menor si

estas concentraciones son proporcionales en composición o son cualitativamente iguales, los perfiles de disolución in vitro son similares y todas las concentraciones tienen el mismo mecanismo de liberación.

#### d. Aprobación de concentraciones nuevas

Esta bioexención se aplica a concentraciones menores que la concentración más alta, dentro de la gama de dosificación que se haya establecido como segura y eficaz, si las nuevas concentraciones son proporcionales en composición o son cualitativamente iguales, tienen el mismo mecanismo de liberación, tienen perfiles de disolución *in vitro* similares y se fabrican utilizando el mismo tipo de equipo y el mismo proceso en el mismo sitio que otras concentraciones con datos de biodisponibilidad disponibles.

Para que los productos genéricos estén habilitados para esta bioexención, debe existir una de las siguientes situaciones:

- Que se haya establecido la bioequivalencia de todas las concentraciones del producto de referencia que figura en la lista.
- Que se haya establecido la proporcionalidad de las dosis para el producto de referencia que figura en la lista, y todas las concentraciones del producto de referencia sean proporcionales en composición o son cualitativamente iguales, tengan el mismo mecanismo de liberación y los perfiles de disolución *in vitro* de todas las concentraciones sean similares.
- Que se establezca la bioequivalencia entre el producto genérico y el producto de referencia que figura en la lista en la concentración más alta y más baja y, para el producto de referencia que figura en la lista, que todas las concentraciones sean proporcionales en composición o sean cualitativamente iguales, tengan el mismo mecanismo de liberación y perfiles de disolución *in vitro* similares.

*Cómo obtener bioexenciones de Categoría 2d:* La diferencia entre los medios predichos de C<sub>max</sub> y AUC no deberá ser mayor del 10%, en base a los perfiles de disolución del producto de mayor concentración y menor concentración.

#### e. Cambios en los excipientes que controlan la liberación

Los cambios en los excipientes que controlan la liberación en la formulación deberán estar dentro de la gama de los excipientes que controlan la liberación de la correlación establecida.

f. Cómo obtener bioexenciones de Categoría 2a, 2b y 2c:

La diferencia entre los medios predichos de C<sub>max</sub> y AUC no deberá ser mayor del 20% comparada con el del producto de referencia y, donde sea apropiado, la formulación nueva deberá cumplir con las especificaciones de disolución de la aplicación/el compendio.

3. Categoría 3: Bioexenciones que usan una IVIVC: Fármacos de índice terapéutico estrecho

Si se establece la predicibilidad externa de una IVIVC, es probable que se otorguen las siguientes exenciones si se han estudiado por lo menos dos formulaciones/velocidades de liberación para elaborar la IVIVC.

a. Situaciones en las cuales se podrá otorgar bioexenciones

Es probable que se otorgue una bioexención para un producto medicinal de ER que usa una IVIVC para (1) cambios de proceso de Nivel 3 según lo definido en SUPAC-MR; (2) la remoción o el reemplazo completos de los excipientes que controlan la no liberación según lo definido en SUPAC-MR; y (3) cambios de Nivel 3 en los excipientes que controlan la liberación según lo definido en SUPAC-MR.

b. Bioexenciones para concentraciones menores

Si se elabora una IVIVC con la concentración más alta, se podrá otorgar exenciones para cambios realizados en la concentración más alta y cualquier concentración más baja, si estas concentraciones son proporcionales en composición o son cualitativamente iguales, los perfiles de disolución *in vitro* de todas las concentraciones son similares y todas las concentraciones tienen el mismo mecanismo de liberación.

c. Aprobación de nuevas concentraciones

Esta bioexención se aplica a concentraciones menores que la concentración más alta, dentro de la gama de dosificación establecida como segura y eficaz, siempre que las nuevas concentraciones sean proporcionales en composición o sean cualitativamente iguales, tengan el mismo mecanismo de liberación, tengan perfiles de disolución *in vitro* similares y se fabriquen utilizando el mismo tipo de equipo y el mismo proceso en el mismo sitio que las otras concentraciones cuyos datos de biodisponibilidad están disponibles.

Para que los productos genéricos estén habilitados para esta bioexención, debe existir una de las siguientes situaciones:

\_ Que se haya establecido la bioequivalencia para todas las concentraciones del producto de referencia que figura en la lista.

\_ Que se haya establecido la proporcionalidad de las dosis para el producto de referencia que figura en la lista, todos las concentraciones del producto de referencia sean proporcionales en composición o sean cualitativamente iguales y tengan el mismo mecanismo de liberación, y que todos los perfiles de disolución *in vitro* sean similares.

\_ Que se haya establecido la bioequivalencia entre el producto genérico y el producto de referencia que figura en la lista en la concentración más alta y más baja y, para el producto de referencia que figura en la lista, que todas las concentraciones sean proporcionales en composición o sean cualitativamente iguales y tengan el mismo mecanismo de liberación, y que los perfiles de disolución *in vitro* sean similares.

*Cómo obtener bioexenciones de Categoría 3c:* La diferencia en los medios predichos de Cmax y AUC no deberá ser mayor del 10%, en base a los perfiles de disolución del producto de mayor concentración y menor concentración.

d. Cambios en los excipientes que controlan la liberación

- Los cambios en los excipientes que controlan la liberación en la formulación deberán estar dentro de la gama de excipientes que controlan la liberación de la correlación establecida.

e. Cómo obtener bioexenciones de Categoría 3a y 3b:

La diferencia en los medios predichos de Cmax y AUC no deberá ser mayor del 20% en comparación con el del producto de referencia y, donde sea apropiado, la nueva formulación cumple las especificaciones de disolución de la solicitud/el compendio.

4. Categoría 4: Bioexenciones cuando la disolución in vitro es independiente de las condiciones de prueba

Situaciones en las cuales es probable que se otorguen bioexenciones para fármacos de índice terapéutico tanto estrecho como no estrecho:

- a. Es probable que se otorguen bioexenciones de Categoría 2 y Categoría 3 con una IVIVC establecida con una formulación/velocidad de liberación.

Se podrá otorgar bioexenciones si se presentan los datos de disolución en la solicitud/el medio de compendio y en tres otros medios (p.ej. agua, 0,1 N de HCl, tampón de USP a un pH de 6,8) y se aplican las siguientes condiciones:

- Se deberá demostrar que la disolución in vitro es independiente de las condiciones de prueba de disolución después de realizado el cambio en la fabricación del producto medicinal.

- Comparación de perfiles de disolución

Se puede comparar los perfiles de disolución utilizando métodos independientes de modelo o dependientes de modelo. Se describe un enfoque independiente de modelo que utiliza un factor de similitud y criterios de comparación en SUPAC-MR.

#### b. Cómo obtener bioexenciones de Categoría 4

La diferencia en los medios predichos de Cmax y AUC no deberá ser mayor del 20% en comparación con el del producto de referencia y, donde sea apropiado, la formulación nueva deberá cumplir las especificaciones de solución de la solicitud/el compendio.

#### 5. Categoría 5: Situaciones para las cuales no se recomienda una IVIVC

a. Aprobación de una formulación nueva de un producto medicinal de ER aprobado cuando la nueva formulación tiene un mecanismo de liberación distinto.

b. Aprobación de una concentración de dosificación más alta o más baja que las dosis cuya seguridad y eficacia se hayan probado en ensayos clínicos.

c. Aprobación del producto de ER de otro patrocinador aun con el mismo mecanismo para controlar la liberación.

d. Aprobación de un cambio en formulación que involucra un excipiente que controla la no liberación en el producto medicinal que puede afectar significativamente la absorción del fármaco.

### **B. Cómo establecer especificaciones de disolución**

Por lo general las especificaciones de disolución in vitro deberán basarse en el rendimiento de los lotes clínicos/de biodisponibilidad. A veces se podrá ampliar estas especificaciones de modo que los lotes aumentados en escala, así como los lotes de estabilidad, cumplan las especificaciones asociadas con los lotes clínicos/de

biodisponibilidad. Este enfoque se basa en el uso de la prueba de disolución *in vitro* como prueba de control de calidad sin ningún significado *in vivo*, aunque en ciertos casos (p.ej., formulaciones de ER) el paso de limitación de velocidad en la absorción del fármaco es la disolución del fármaco desde la formulación. Una IVIVC agrega relevancia *in vivo* a las especificaciones de disolución *in vitro*, más allá del control de calidad de tanda en tanda. En este enfoque, la prueba de disolución *in vitro* se convierte en un agente de predicción significativo del rendimiento *in vivo* de la

formulación, y se puede utilizar las especificaciones de disolución para minimizar la posibilidad de liberar lotes que serían distintos en su rendimiento *in vivo*.

#### 1. Cómo establecer especificaciones de disolución sin una IVIVC

- La gama recomendada en cualquier especificación de punto temporal de disolución es de una desviación de  $\pm 10\%$  del perfil de disolución medio obtenido de los lotes clínicos/de biodisponibilidad.
- En ciertos casos, se puede aceptar desviaciones razonables de la gama de  $\pm 10\%$  siempre que la gama en cualquier punto temporal no exceda el 25%. Las especificaciones mayores del 25% podrán ser aceptables en base a evidencia que los lotes (tandas laterales) con perfiles de disolución medios permitidos por el límite superior e inferior de las especificaciones sean bioequivalentes.
- Las especificaciones se deberán establecer en lotes clínicos/de biodisponibilidad. No se recomienda ampliar las especificaciones en base a lotes de aumento en escala, estabilidad u otros cuyos datos de biodisponibilidad no estén disponibles.
- Se recomienda un mínimo de tres puntos temporales para establecer las especificaciones. Estos puntos temporales deberán cubrir las etapas temprana, media y tardía del perfil de disolución. El último punto temporal deberá ser el punto temporal donde por lo menos el 80% del fármaco se haya disuelto. Si la cantidad máxima

disuelta es menos del 80%, el último punto temporal deberá ser el momento en el cual se haya alcanzado la meseta del perfil de disolución.

- Se deberá establecer especificaciones en base a datos de disolución medios para cada lote bajo estudio, equivalentes a las pruebas de Etapa 2 de la USP. Las especificaciones admiten que todos los lotes que superan la Etapa 1 de las pruebas pueden resultar en lotes con un rendimiento in vivo menor al óptimo al pasar estas especificaciones en la Etapa 2 o Etapa 3 de la USP.
- Se recomiendan los criterios de aceptación de la USP para las pruebas de disolución salvo que se especifiquen criterios alternativos en la ANDA/NDA.

## 2. Cómo establecer especificaciones de disolución donde se haya establecido una IVIVC

Óptimamente, se deberá establecer las especificaciones de modo que todos los lotes que tengan perfiles de disolución dentro de los límites superior e inferior de las especificaciones sean bioequivalentes. Menos óptimamente pero todavía posible, es que los lotes que muestren perfiles de disolución en los límites superior e inferior sean bioequivalentes con los lotes clínicos/de biodisponibilidad o un patrón de referencia apropiado.

### a. Correlación de Nivel A establecida

- Las especificaciones deberán establecerse en base a datos medios.
- Se recomienda un mínimo de tres puntos temporales para establecer las especificaciones. Estos puntos temporales deberán cubrir las etapas temprana, media y tardía del perfil de disolución. El último punto temporal deberá ser el punto temporal donde por lo menos el 80% del fármaco se haya disuelto. Si la cantidad máxima

disuelta es menos del 80%, entonces el último punto temporal deberá estar donde se haya alcanzado la meseta del perfil de disolución.

- Calcular el perfil de concentración plasmática usando técnicas de circunvolución u otras técnicas de modelado apropiadas y determinar si los lotes con las velocidades más rápidas y más lentas permitidas por las especificaciones de disolución resultan en una diferencia máxima del 20% en las Cmax y AUC predichas.
- Es posible que una IVIVC establecida permita establecer especificaciones de disolución más amplias. Esto dependería de las predicciones de la IVIVC (es decir, diferencias del 20% en las Cmax y AUC predichas).
- Se recomiendan los criterios de aceptación de la USP salvo que se especifiquen criterios de aceptación alternativos en la ANDA/NDA.

#### b. Correlación de Nivel C múltiple establecida

- Si se ha establecido una correlación de Nivel C de puntos múltiples, establecer las especificaciones en cada punto temporal de modo que haya una diferencia máxima del 20% en las Cmax y AUC predichas.
- Además, el último punto temporal debería ser el punto temporal en el cual se haya disuelto por lo menos el 80% del fármaco.

#### c. Correlación de Nivel C establecida en base a un punto temporal único

Se podrá utilizar este punto temporal único para establecer la especificación de modo que no haya una diferencia mayor del 20% en las AUC y Cmax predichas. En otros puntos temporales, la gama máxima recomendada en cualquier especificación de punto temporal de disolución deberá ser de  $\pm 10\%$  de la desviación de lo aseverado en el rótulo en relación con el perfil de disolución medio obtenido de los lotes clínicos/de biodisponibilidad. Se podrán aceptar desviaciones razonables  $\pm 10\%$  si la gama en cualquier punto temporal no excede el 25%.

### 3. Cómo establecer especificaciones en base a la velocidad de liberación

Si se puede describir las características de liberación por un proceso de orden cero para un período (p.ej., 5%/h de 4 a 12 horas) y el perfil de disolución aparenta corresponder a una función lineal para ese período, se podrá establecer una especificación de velocidad de liberación para describir las características de disolución de esa formulación. Una especificación de velocidad de liberación podrá ser una adición a las especificaciones establecidas sobre la cantidad acumulativa disuelta en los puntos temporales seleccionados. Como alternativa, una especificación de velocidad de liberación podrá ser la única especificación aparte de la especificación del tiempo cuando se haya disuelto por lo menos el 80% del fármaco.

## REFERENCIAS

1. Gillespie, W. R., Office of Clinical Pharmacology and Biopharmaceutics, FDA, "Convolution-Based Approaches for In Vivo-In Vitro Correlation Modeling" ["Enfoques basados en circunvolución para el modelado de las correlaciones in vivo-in vitro"].
2. FDA, Septiembre de 1997, Guidance for Industry: *SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms; Scale-Up and Post-Approval Changes: Chemistry, Manufacturing and Controls, In Vitro Dissolution Testing, and In Vivo Bioequivalence Documentation* [Guía para la industria: *SUPAC-MR: Formas de dosificación oral sólidas de liberación modificada; Cambios de aumento en escala y posteriores a la aprobación: química, fabricación y controles, pruebas de disolución in vitro, y documentación de bioequivalencia in vivo*].

3. Moore, J. W. y H. H. Flanner, Noviembre de 1994, "Mathematical Comparison of Curves with an Emphasis on Dissolution Profiles" [Comparación matemática de curvas con énfasis en los perfiles de disolución], presentado en la AAPS National Meeting, Personal Communication from AAI Inc., Wilmington, NC 28405.
4. Skelly, J. P., et al., 1987, "Report of the Workshop on CR Dosage Forms: Issues and Controversies" ["Informe del taller sobre Formas de dosificación de CR: temas y controversias"], *Pharmaceutical Research*, 4(1):75-78.
5. United States Pharmacopeial Convention, Inc., Julio de 1988, "In Vitro-In Vivo Correlation for Extended Release Oral Dosage Forms" [Correlación *in vitro-in vivo* para formas de dosificación oral de liberación prolongada"], *Pharmacopeial Forum Stimuli Article*, 4160-4161.
6. Skelly, J. P., et al., Septiembre de 1990, "Report of Workshop on In Vitro and In Vivo Testing and Correlation for Oral Controlled/Modified-Release Dosage Forms" ["Informe del taller sobre Pruebas y correlación in vitro e in vivo para formas de dosificación oral de liberación controlada/modificada"], *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 79(9):849-854.
7. United States Pharmacopeial Convention, Inc., "In Vitro In Vivo Evaluation of Dosage Forms" ["Evaluación in vitro-in vivo de las formas de dosificación"], USP XXIII, 1927-1929.
8. Skelly, J. P., et al., 1993, Workshop II Report "Scale-up of Oral Extended Release Dosage Forms" ["Informe del Taller II de "Aumento en escala de formas de dosificación de liberación prolongada"], *Pharmaceutical Research*, 10(12):1800-1805.

**Tanda:** Una cantidad específica de un fármaco u otro material producido según una sola orden de fabricación durante el mismo ciclo de fabricación con una supuesta uniformidad de carácter y calidad, dentro de límites especificados (21 CFR 210.3(b)(2)).

**Fórmula (composición) de la tanda:** Una lista completa de todos los ingredientes y las cantidades de los mismos a utilizarse para la fabricación de una tanda representativa del producto medicinal. Todos los ingredientes deberán estar incluidos en la fórmula de la tanda sin importar si permanecen en el producto final o no. (Guideline for Submitting Documentation for the Manufacture of and Controls for Drug Products [Guía para presentar la documentación para la fabricación y el control de productos medicinales], FDA, Febrero de 1987).

**Biodisponibilidad:** La velocidad y la medida en las cuales se absorbe el ingrediente medicinal o parte terapéutica activa de un producto medicinal y se vuelve disponible en el sitio de acción del fármaco (21 CFR 320.1(a)).

**Biotanda:** Un lote del producto medicinal formulado con el fin de una evaluación farmacocinética en un estudio de biodisponibilidad/bioequivalencia. Este lote deberá ser un 10% o más de la tanda de producción comercial propuesta o por lo menos 100.000 unidades, según la que sea más grande.

**Productos medicinales bioequivalentes:** Equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuya velocidad y medida de absorción no muestran una diferencia significativa cuando se administran en la misma dosis molar de la porción terapéutica bajo condiciones experimentales similares, ya sea en dosis únicas o múltiples. Algunos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas pueden ser equivalentes en la medida de su absorción pero no en su velocidad de absorción y sin embargo considerarse bioequivalentes porque tales diferencias en la velocidad de absorción son deliberadas y se reflejan en la rotulación, no son esenciales para lograr las concentraciones medicinales corporales eficaces en uso crónico, o se consideran médicamente insignificantes para el producto medicinal particular (21 CFR 320.1(e)).

**Circunvolución:** La predicción de las concentraciones plasmáticas del fármaco usando un modelo matemático basado en la integral de circunvolución. Por ejemplo, se puede utilizar la siguiente ecuación de integral de circunvolución para predecir la concentración plasmática ( $c(t)$ ) que resulta del curso temporal de la velocidad de absorción ( $r_{abs}$ ):

$$c(t) = \int_0^t c_a(t-u) r_{abs}(u) du$$

La función  $c_a$  representa el curso temporal de concentración que resultaría de la absorción instantánea de una cantidad unitaria del fármaco y se puede calcular ya sea a partir de datos de bolo intravenoso, solución oral, suspensión o formas de dosificación de liberación inmediata y liberación rápida (*in vivo*).

**Correlación:** En esta guía se usa como relación entre la velocidad de disolución *in vitro* y la velocidad de toma (absorción) *in vivo*.

**Descircunvolución:** Cálculo del curso temporal de la toma del fármaco (por lo general absorción o disolución *in vivo*) usando un modelo matemático basado en la integral de circunvolución. Por ejemplo,

se puede calcular el curso temporal de velocidad de absorción ( $r_{abs}$ ) que resultó en las concentraciones plasmáticas ( $c(t)$ ) resolviendo la siguiente ecuación de integral de circunvolución por  $r_{abs}$ :

$$c(t) = \int_0^t c_a(t-u) r_{abs}(u) du$$

La función  $c_a$  representa el curso temporal de concentración que resultaría de la absorción instantánea de una cantidad unitaria del fármaco y típicamente se calcula ya sea a partir de datos de bolo intravenoso, solución oral, suspensión o formas de dosificación de liberación inmediata y liberación rápida (*in vivo*).

**Elaboración:** Establecimiento de una correlación *in vitro/in vivo*.

**Producto medicinal:** Una forma de dosificación acabada, p.ej., comprimido, cápsula o solución, que contiene una sustancia medicinal, por lo general, pero no necesariamente, en asociación con un ingrediente adicional o más (21 CFR 314.3(b)).

**Forma de dosificación de liberación prolongada:** Una forma de dosificación que permite una reducción en la frecuencia de dosificación en comparación con la que presenta una forma de dosificación convencional, p.ej., una solución o una forma de dosificación de liberación inmediata.

**Evaluación:** En el contexto de una correlación *in vitro/in vivo*, un término amplio que comprende técnicas experimentales y estadísticas utilizadas durante la elaboración y evaluación de una correlación que ayudan a determinar la predicibilidad de la correlación.

**Formulación:** Una lista de los ingredientes y la composición de la forma de dosificación.

**Correlación *in vitro/in vivo*:** Un modelo matemático predictivo que describe la relación entre una propiedad *in vitro* de una forma de dosificación prolongada (por lo general la velocidad o la medida de disolución o liberación del fármaco) y una respuesta *in vivo* pertinente, p.ej., concentración plasmática del fármaco o cantidad absorbida del fármaco.

**Disolución *in vivo*:** El proceso de disolución del fármaco en el sistema gastrointestinal.

**Liberación *in vitro*:** Disolución (liberación) del fármaco desde una forma de dosificación según lo medido en un aparato de disolución *in vitro*.

**Liberación *in vivo*:** La disolución de un fármaco *in vivo* desde una forma de dosificación según lo determinado por descircunvolución de datos obtenidos de estudios farmacocinéticos en seres humanos (pacientes o voluntarios sanos).

**Correlación de Nivel A:** Un modelo matemático predictivo para la relación entre el curso temporal de disolución/liberación *in vitro* entero y el curso temporal de respuesta *in vivo* entero, p.ej., el curso temporal de la concentración plasmática del fármaco o la cantidad de fármaco absorbida.

**Correlación de Nivel B:** Un modelo matemático predictivo para la relación entre los parámetros sumarios que caracterizan los cursos temporales *in vitro* e *in vivo*, p.ej. modelos que relacionan el tiempo de disolución *in vitro* medio con el tiempo de disolución *in vivo* medio, el tiempo de disolución *in vitro*

con el tiempo de residencia *in vivo* medio, o la constante de velocidad de disolución *in vitro* con la constante de velocidad de absorción.

**Correlación de Nivel C:** Un modelo matemático predictivo de la relación entre la cantidad disuelta *in vitro* en un momento dado (o el tiempo requerido para la disolución *in vitro* de un porcentaje fijo de la dosis, p.ej., T50%) y un parámetro sumario que caracteriza el curso temporal *in vivo* (p.ej., Cmax o AUC).

**Lote:** Una tanda, o una porción identificada específica de una tanda, de carácter y calidad uniformes dentro de límites específicos o, en el caso de un producto medicinal producido por un proceso continuo, una cantidad identificada específica producida durante una unidad de tiempo o cantidad de manera que asegure carácter y calidad uniformes dentro de límites especificados (21 CFR 210.3(b)(10)).

**Tiempo de absorción medio:** El tiempo medio requerido para que el fármaco alcance circulación sistémica desde el momento de la administración del fármaco. Este término por lo general se refiere al tiempo medio involucrado en los procesos de liberación y absorción *in vivo* según ocurren en el compartimento de toma y se calcula como  $MAT = MRT_{\text{Total}} - MRT_{i.v.}$ .

**Tiempo de disolución *in vitro* medio:** El tiempo medio para que el fármaco se disuelva bajo condiciones de disolución *in vitro*. Esto se calcula utilizando la siguiente ecuación:

**Tiempo de disolución *in vivo* medio:** Para una forma de dosificación sólida:  $MDT_{\text{sólido}} = MRT_{\text{sólido}} - MRT_{\text{solución}}$ . Esto refleja el tiempo medio para que el fármaco se disuelva *in vivo*.

**Tiempo de residencia medio:** El tiempo medio que el fármaco reside en el cuerpo. MRT también puede ser el tiempo de tránsito medio.  $MRT = AUMC/AUC$ .

**Fármacos de índice terapéutico estrecho:** Fármacos que tienen, por ejemplo, menos de una diferencia doble en las concentraciones tóxicas mínimas y las concentraciones eficaces mínimas (21 CFR 320.33 (c)).

**Excipiente que controla la no liberación (variable no crítica de composición):** Un ingrediente inactivo en la forma de dosificación final que no afecta significativamente la liberación de la sustancia medicinal activa desde la forma de dosificación.

**Predicibilidad:** Verificación de la habilidad del modelo para describir los resultados de biodisponibilidad *in vivo* a partir de un conjunto de prueba de datos *in vitro* (predicibilidad externa) así como a partir de los datos utilizados para elaborar la correlación (predicibilidad interna).

**Error de predicción porcentual:**

$$\% \text{ PE} = [(\text{Valor observado} - \text{Valor predicho}) / \text{Valor observado}] \times 100$$

**Excipiente que controla la liberación (variable crítica de la composición):** Un ingrediente inactivo en la forma de dosificación final que funciona principalmente para prolongar la liberación de la sustancia medicinal activa desde la forma de dosificación.

**Mecanismo de liberación:** El proceso por el cual se libera la sustancia medicinal de la forma de dosificación.

**Velocidad de liberación:** Cantidad de fármaco liberado por unidad temporal según lo definido por pruebas in vitro o in vivo.

**Momentos estadísticos:** Parámetros que describen las características de los cursos temporales de la concentración plasmática (área, tiempo de residencia medio y variancia de tiempo de residencia media) y de la velocidad de excreción urinaria.

1 Esta guía ha sido preparada por el Grupo de Trabajo de Liberación Prolongada del Comité de Coordinación de biofarmacéutica (BCC) en el Centro de Evaluación e Investigación de Drogas (CDER) de la Administración de Alimentos y Drogas (FDA). Esta guía representa el pensamiento actual de la Agencia acerca de las correlaciones in vitro/in vivo para las formas de dosificación oral de liberación prolongada. No crea ni confiere ningún derecho para ni en ninguna persona y no funciona para obligar a la FDA o el público. Se puede utilizar un enfoque alternativo si tal enfoque satisface los requisitos del estado o los reglamentos aplicables, o ambos.

2 Las correlaciones de Nivel A representan el tipo de correlación más común elaborado en las NDA presentadas a la FDA. Rara vez se ven correlaciones de Nivel B en las NDA; las correlaciones de Nivel C múltiples se ven con poca frecuencia.

---

# Submit Comments

Submit comments on this guidance document electronically via docket ID: [FDA-2013-S-0610 \(https://www.regulations.gov/docket/FDA-2013-S-0610\)](https://www.regulations.gov/docket/FDA-2013-S-0610) - Specific Electronic Submissions Intended For FDA's Dockets Management Staff (i.e., Citizen Petitions, Draft Proposed Guidance Documents, Variances, and other administrative record submissions)

If unable to submit comments online, please mail written comments to:

Dockets Management  
Food and Drug Administration  
5630 Fishers Lane, Rm 1061  
Rockville, MD 20852

All comments should be identified with the title of the guidance.

 Search for FDA

[Guidance Documents \(/regulatory-information/search-fda-guidance-documents\)](/regulatory-information/search-fda-guidance-documents)