

# **Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata.**

Final

Se consiguen copias adicionales en:

Oficina de Adiestramiento y Comunicaciones  
División de Gerencia de Comunicaciones  
The Drug Information Branch, HFD-210  
5600 Fishers Lane  
Rockville, MD 20857

*(Tel) 301-827-4573*

*(Internet) Guidances (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)  
Agosto de 1997**

**BP 1**

Índice

I. INTRODUCCIÓN 1

II. ANTECEDENTES 1

III. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE BIOFARMACÉUTICA 2

#### IV. CÓMO ESTABLECER ESPECIFICACIONES DE DISOLUCIÓN 3

A. Enfoques para establecer especificaciones de disolución para una entidad química nueva 4

B. Enfoques para establecer especificaciones de disolución para productos genéricos 5

C. Casos especiales 6

D. Metodología de mapeo o superficie de respuesta 7

E. Correlaciones in vivo-in vitro 7

F. Validación y verificación de las especificaciones 8

#### V. COMPARACIONES DE PERFILES DE DISOLUCIÓN 8

A. Enfoque independiente de modelo utilizando un factor de similitud 8

B. Procedimiento independiente de modelo de región de confianza multivariado 10

C. Enfoques dependientes de modelos 10

#### VI. DISOLUCIÓN Y SUPAC-IR 11

#### VII. BIOEXENCIONES 11

Apéndice A A-1

#### REFERENCIAS

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

## **Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata**

## **I. INTRODUCCIÓN**

Esta guía está elaborada para formas de dosificación de liberación inmediata (IR) y tiene el propósito de proveer (1) recomendaciones generales para las pruebas de disolución; (2) enfoques para establecer especificaciones de disolución relacionadas con las características biofarmacéuticas de la sustancia medicinal; (3) métodos estadísticos para comparar los perfiles de disolución; y (4) un proceso para ayudar a determinar cuándo las pruebas de disolución bastan para otorgar una exención de un estudio de bioequivalencia in vivo. Este documento también provee recomendaciones para pruebas de disolución para ayudar a asegurar calidad y rendimiento continuos del producto medicinal después de ciertos cambios de fabricación posteriores a la aprobación. Se provee información sumaria sobre la metodología de disolución, los aparatos y las condiciones operativas para las pruebas de disolución de productos de IR en forma resumida en el Apéndice A. Esta guía tiene el propósito de complementar la guía de SUPAC-IR para la industria: Formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata; Aumentos en escala y cambios posteriores a la aprobación: química, fabricación y controles, pruebas de disolución in vitro y documentación de bioequivalencia in vivo, con referencia específica a la generación de perfiles de disolución con fines comparativos.

## **II. ANTECEDENTES**

La absorción de un fármaco desde una forma de dosificación sólida tras la administración oral depende de la liberación de la sustancia medicinal del producto medicinal, la disolución o solubilización del fármaco bajo condiciones fisiológicas y la permeabilidad por el sistema gastrointestinal. Debido a la naturaleza crítica de estos primeros dos pasos, la disolución in vitro puede ser relevante a la predicción del rendimiento in vivo. En base a esta consideración general, se utilizan las pruebas de disolución in vitro para las formas de dosificación oral sólidas, como comprimidos y cápsulas, para (1) evaluar la calidad de un producto medicinal lote a lote; (2) guiar el desarrollo de nuevas formulaciones;

y (3) asegurar la calidad y el rendimiento continuados del producto después de ciertos cambios, tales como cambios en la formulación, el proceso de fabricación, el sitio de fabricación y el aumento en escala del proceso de fabricación.

Se deberá considerar el conocimiento actual acerca de la solubilidad, permeabilidad, disolución y farmacocinética de un producto medicinal al definir las especificaciones de las pruebas de disolución para el proceso de aprobación del fármaco. También se deberá utilizar este conocimiento para asegurar la equivalencia continuada del producto, así como para asegurar la igualdad del

producto bajo ciertos cambios de escala y posteriores a la aprobación.

Las solicitudes de fármacos nuevos (NDA) presentadas a la Administración de Alimentos y Drogas (FDA) contienen datos de biodisponibilidad y datos de disolución in vitro que, junto con los datos de química, fabricación y controles (CMC), caracterizan la calidad y el rendimiento del producto medicinal. Por lo general se obtienen los datos de disolución in vitro de tandas que han sido utilizadas en estudios clínicos y/o de biodisponibilidad fundamentales y de otros estudios humanos realizados durante el desarrollo del producto. Se requieren datos de bioequivalencia aceptables y datos comparables de disolución in vitro y CMC para la aprobación de las solicitudes abreviadas de fármacos nuevos (ANDA) (21 CFR 314.94). Las especificaciones in vitro para los productos genéricos deberán establecerse en base a un perfil de disolución. Para las solicitudes de fármacos nuevos, así como las solicitudes de fármacos genéricos, las especificaciones de disolución deberán basarse en tandas aceptables clínicas, de biodisponibilidad y/o bioequivalencia.

Una vez establecidas las especificaciones en una NDA, se publican las especificaciones de disolución para la seguridad cualitativa de tanda en tanda en la Farmacopea de los Estados Unidos (USP) como normas en compendio, que se convierten en las especificaciones oficiales para todos los productos de IR posteriores con los mismos ingredientes activos. Por lo general, estas normas de disolución en compendio son pruebas de disolución de punto único, no perfiles.

### **III. SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE BIOFARMACÉUTICA**

En base a la solubilidad y permeabilidad de los fármacos, se recomienda el siguiente Sistema de Clasificación de Biofarmacéutica (BCS) en la literatura (Amidon 1995):

Caso 1: Fármacos de alta solubilidad - alta permeabilidad

Caso 2: Fármacos de baja solubilidad - alta permeabilidad

### Caso 3: Fármacos de alta solubilidad - baja permeabilidad

### Caso 4: Fármacos de baja solubilidad - baja permeabilidad

Se puede utilizar esta clasificación como base para establecer las especificaciones de disolución in vitro y también puede proveer una base para predecir la probabilidad de lograr una correlación in vivo-in vitro (IVIVC) exitosa. La solubilidad de un fármaco se determina disolviendo la dosis unitaria más alta del fármaco en 250 mL de tampón ajustado a un pH de entre 1,0 y 8,0. Se considera que una sustancia medicinal es altamente soluble cuando la dosis/el volumen de solubilidad de la solución son menores de o igual a 250 mL. Por lo general los fármacos de alta permeabilidad son aquellos con un grado de absorción mayor del 90% ante la ausencia de

inestabilidad documentada en el sistema gastrointestinal o cuya permeabilidad se haya determinado experimentalmente. El BCS sugiere que para fármacos de alta solubilidad, alta permeabilidad (caso 1) y en algunos casos para fármacos de alta solubilidad, baja permeabilidad (caso 3), una disolución del 85% en 0,1N de HCl en 15 minutos puede asegurar que la biodisponibilidad del fármaco no esté limitada por disolución. En estos casos, el paso de limitación de velocidad para la absorción del fármaco es el vaciamiento gástrico.

El tiempo de residencia (vaciamiento) gástrico T50% medio es de 15-20 minutos bajo condiciones de ayuno. En base a esta información, una conclusión conservadora es que un producto medicinal que experimenta una disolución del 85% en 15 minutos bajo condiciones de prueba de disolución suaves en 0,1N de HCl se comporta como una solución y por lo general no debería tener ningún problema de biodisponibilidad. Si la disolución es más lenta que el vaciamiento gástrico, se recomienda un perfil de disolución con puntos temporales múltiples en medios múltiples.

En el caso de fármacos de baja solubilidad/alta permeabilidad (caso 2), la disolución del fármaco puede ser el paso de limitación de velocidad para la absorción del fármaco y se puede esperar una IVIVC. Se recomienda un perfil de disolución en medios múltiples para los productos medicinales de esta categoría. En el caso de fármacos de alta solubilidad/baja permeabilidad (caso 3), la permeabilidad es el paso de control de velocidad y es posible una IVIVC limitada, según las velocidades relativas de disolución y

tránsito intestinal. Los fármacos del caso 4 (es decir, baja solubilidad/baja permeabilidad) presentan problemas significativos para la entrega oral del fármaco.

#### **IV. CÓMO ESTABLECER LAS ESPECIFICACIONES DE DISOLUCIÓN**

Se establecen las especificaciones de disolución in vitro para asegurar la constancia de tanda en tanda y para indicar posibles problemas con la biodisponibilidad in vivo. Para las NDA, las especificaciones de disolución deberán basarse en tandas clínicas, de biodisponibilidad fundamental y/o bioequivalencia aceptables. Para las ANDA/AADA, las especificaciones de disolución deberán basarse en el rendimiento de las tandas de bioequivalencia aceptables del producto medicinal. Las especificaciones de disolución de las NDA deberán basarse en la experiencia obtenida durante el proceso de desarrollar el fármaco y el rendimiento in vitro de tandas de prueba apropiadas. En el caso de un producto medicinal genérico, por lo general las especificaciones de disolución son las mismas del fármaco de referencia que figura en la lista (RLD). Se confirman las especificaciones probando el rendimiento de disolución del producto medicinal genérico de un estudio de bioequivalencia aceptable. Si la disolución del producto genérico es sustancialmente distinta en comparación con la del fármaco de referencia que figura en la lista y los datos in vivo siguen siendo aceptables, se puede establecer una especificación de disolución distinta para el producto genérico. Una vez que se establece una especificación de disolución, el producto medicinal deberá cumplir con esa especificación a lo largo de su vida de estante.

La guía Q1A de la Conferencia Internacional de Armonización (ICH) (Pruebas de estabilidad de sustancias medicinales y productos medicinales nuevos) ha recomendado que para una NDA se coloquen tres tandas (dos piloto y una de menor escala) en pruebas de estabilidad. Estas tandas también pueden utilizarse para establecer especificaciones de disolución cuando existe una relación oportuna de bioequivalencia entre estas tandas y tanto la tanda de ensayo clínico fundamental como el producto medicinal propuesto para el mercado.

La guía describe tres categorías de especificaciones de pruebas de disolución para productos medicinales de liberación inmediata.

- Especificaciones de punto único

Como prueba de control de calidad rutinaria. (Para productos medicinales altamente solubles y de rápida disolución.)

- Especificaciones de dos puntos

1. Para caracterizar la calidad del producto medicinal.
2. Como prueba de control de calidad rutinaria para ciertos tipos de productos medicinales (p.ej., un producto medicinal de disolución lenta o poco soluble en agua como carbamazepina).

- Comparación de perfiles de disolución

1. Para aceptar la igualdad de productos bajo cambios relacionados con SUPAC.
2. Para eximir de los requisitos de bioequivalencia para las concentraciones menores de una forma de dosificación.
3. Para apoyar exenciones para otros requisitos de bioequivalencia.

En el futuro, un enfoque de dos puntos en el tiempo puede ser útil, tanto para caracterizar un producto medicinal como para servir de especificación de control de calidad.

### **A. Enfoques para establecer especificaciones de disolución para una entidad química nueva**

Se presentan la metodología y las especificaciones de disolución elaboradas por un patrocinador en la sección de biofarmacéutica (21 CFR 320.24(b)(5)), y la sección de química, fabricación y controles (21 CFR 314.50(d)(1)(ii)(a)) de una NDA. Se deberá elaborar las características de disolución del producto medicinal en base a la consideración del perfil de solubilidad del pH y la pKa de la sustancia medicinal. La medición de la permeabilidad o el coeficiente de partición de octanol/agua del fármaco puede ser útil en la selección de la metodología y las especificaciones de disolución. Las especificaciones de disolución se establecen consultando al personal de biofarmacéutica y revisión de CMC en la Oficina de Ciencia Farmacéutica (OPS). Para las NDA, las especificaciones deberán basarse en las características de disolución de tandas utilizadas en ensayos clínicos fundamentales y/o en estudios de biodisponibilidad confirmativos. Si la formulación propuesta para la comercialización difiere significativamente del

producto medicinal utilizado en los ensayos clínicos fundamentales, se recomienda realizar pruebas de disolución y bioequivalencia entre las dos formulaciones.

Se deberá realizar las pruebas de disolución bajo condiciones de prueba suaves, método de cesta a 50/100 rpm o método de paleta a 50/75 rpm, en intervalos de 15 minutos, para generar un perfil de disolución. Para productos que se disuelven rápidamente, tal vez haga falta generar un muestreo de perfiles adecuados a intervalos de 5 ó 10 minutos. Para productos medicinales altamente solubles y de disolución rápida (clases 1 y 3 del BCS), basta una especificación de prueba de disolución de punto único de 85% de NLT (Q=80%) en 60 minutos o menos como prueba de control de calidad rutinaria de uniformidad de tanda en tanda. Para fármacos que se disuelven lentamente o que son poco solubles en agua (clase 2 del BCS), se recomienda una especificación de disolución de dos puntos, uno a los 15 minutos que debe incluir una gama de disolución (una ventana de disolución) y el otro en un punto posterior (30, 45 ó 60 minutos) para asegurar una disolución del 85% para caracterizar la calidad del producto. Se espera que el producto cumplirá las especificaciones de disolución a lo largo de su vida de estante. Si las características de disolución del producto medicinal cambian con el tiempo, la modificación de las especificaciones dependerá de la demostración de bioequivalencia del producto cambiado con la biotanda original o la tanda fundamental. Para asegurar una equivalencia de tanda en tanda continua del producto después del aumento en escala y los cambios posteriores a la aprobación en el mercado, los perfiles de disolución deberán permanecer comparables a los de la biotanda aprobada o la(s) tanda(s) de ensayo clínico fundamental(es).

## **B. Enfoques para establecer las especificaciones de disolución para productos genéricos**

Los enfoques para establecer las especificaciones de disolución para los productos genéricos corresponden a tres categorías, según si existe o no una prueba de compendio oficial para el producto medicinal y la naturaleza de la prueba de disolución empleada para el fármaco de referencia que figura en la lista. Todos los productos medicinales nuevos aprobados deberán cumplir con los requisitos actuales de las pruebas de disolución de la USP, de existir. Las tres categorías son:

### **1. Prueba de disolución del producto medicinal de USP disponible**

En este caso, la prueba de disolución de control de calidad es la prueba descrita en la USP. La División de Bioequivalencia, Oficina de Fármacos Genéricos, también recomienda tomar un perfil de disolución a intervalos de 15 minutos o menos usando el método de la USP para los productos de prueba y referencia (12 unidades cada uno). La División de Bioequivalencia también podrá recomendar la presentación de datos de disolución adicionales cuando se justifique científicamente. Los ejemplos de esto incluyen (1) casos en los cuales la USP no especifica una prueba de disolución para todas las sustancias medicinales activas de un producto combinado y (2) casos en los cuales la USP especifica el uso de un aparato de desintegración.

2. Prueba de disolución del producto medicinal de USP no disponible; prueba de disolución para el producto medicinal de NDA de referencia que figura en la lista disponible al público.

En este caso, se recomienda un perfil de disolución a intervalos de 15 minutos de los productos de prueba y referencia (12 unidades cada uno) utilizando el método aprobado para el producto de referencia que figura en la lista. La División de Bioequivalencia también podrá solicitar la presentación de datos de pruebas de disolución adicionales como condición de aprobación cuando se justifique científicamente.

3. Prueba de disolución del producto medicinal de USP no disponible; prueba de disolución para el producto medicinal de NDA de referencia que figura en la lista no disponible al público

En este caso, se recomienda pruebas de disolución comparativas utilizando productos de prueba y referencia bajo una variedad de condiciones de prueba. Las condiciones de prueba pueden incluir diversos medios de disolución (pH 1 a 6,8), la adición de un surfactante y el uso de los aparatos 1 y 2 con agitación variada. En todos los casos, se deberá generar los perfiles según lo recomendado anteriormente. Las especificaciones de disolución se establecen en base a los datos de bioequivalencia y otros datos disponibles.

### **C. Casos especiales**

1. Prueba de disolución de dos puntos

Para productos medicinales poco solubles en agua (p.ej., carbamazepina), se recomienda pruebas de disolución en más de un punto temporal para el control de calidad rutinario para asegurar el rendimiento del producto in vivo. Como alternativa, se podrá utilizar un perfil de disolución para fines de control de calidad.

## 2. Pruebas de disolución de dos etapas

Para reflejar con mayor precisión las condiciones fisiológicas del sistema gastrointestinal, se puede emplear pruebas de disolución de dos etapas en fluido gástrico simulado (SGF) con y sin pepsina o fluido intestinal simulado (SIF) con y sin pancreatina para evaluar la calidad del producto de tanda en tanda siempre que se mantenga la bioequivalencia.

Ejemplos recientes que involucran cápsulas de gelatina blandas y duras muestran una disminución en el perfil de disolución a lo largo del tiempo tanto en SGF como SIF sin enzimas. Esto ha sido atribuido a la formación de telilla. Cuando se llevó a cabo la disolución de cápsulas envejecidas o de liberación más lenta en presencia de una enzima (pepsina en SGF o pancreatina en SIF), se observó un aumento significativo en la disolución. En este entorno, puede hacer falta medios múltiples de disolución para evaluar la calidad del producto adecuadamente.

## **D. Metodología de mapeo o superficie de respuesta**

El mapeo se define como un proceso para determinar la relación entre variables de fabricación críticas (CMV) y una superficie de respuesta derivada de un perfil de disolución in vitro y un conjunto de datos de biodisponibilidad in vivo. Las CMV

incluyen cambios en la formulación, el proceso, los equipos, los materiales y los métodos para el producto medicinal que pueden afectar la disolución in vitro significativamente (Skelly 1990, Shah 1992). La meta es elaborar especificaciones de productos que asegurarán la bioequivalencia de tandas futuras preparadas dentro de los límites de las especificaciones de disolución aceptables. Hay varios diseños experimentales disponibles para estudiar la influencia de las CMV en el rendimiento del producto. Un enfoque para estudiar y evaluar el proceso de mapeo incluye (1) preparar dos formulaciones de dosificación o más utilizando CMV para estudiar sus características de disolución in vitro; (2) probar los productos con las características de

disolución más rápidas y más lentas junto con el patrón o la forma de dosificación a comercializarse en grupos pequeños (p.ej.,  $n > 12$ ) de sujetos humanos; y (3) determinar la biodisponibilidad de los productos y la relación in vitro-in vivo. Los productos con características extremas de disolución también se conocen como tandas laterales (Siewert 1995). Si se descubre que los productos con la gama extrema de las características de disolución son bioequivalentes con el patrón o la forma de dosificación a comercializarse, las tandas futuras con características de disolución entre estas gamas deberán ser equivalentes entre sí. Se puede considerar que este enfoque es una verificación de los límites de las especificaciones de disolución. Las especificaciones de disolución establecidas utilizando un enfoque de mapeo proveerán la probabilidad máxima de asegurar calidad y rendimiento estables en el producto. Según el número de productos evaluados, el estudio de mapeo puede proveer información sobre correlaciones in vitro-in vivo y/o una relación de orden por rango entre los datos in vivo e in vitro.

## **E. Correlaciones in vivo-in vitro**

Para productos de liberación inmediata altamente solubles en agua (clases 1 y 3 del BCS), tal vez no sea posible una IVIVC. Para productos poco solubles en agua, clase 2 del BCS, tal vez sea posible una IVIVC.

El valor de la disolución como herramienta de control de calidad para predecir el rendimiento in vivo de un producto medicinal mejora significativamente si se establece una relación (correlación o asociación) in vitro-in vivo. La prueba in vitro sirve como herramienta para distinguir entre productos medicinales aceptables e inaceptables. Los productos aceptables son bioequivalentes, en términos del rendimiento in vivo, mientras que los productos inaceptables no lo son. Para lograr una correlación in vitro-in vivo, deberá haber por lo menos tres tandas disponibles que difieran en el rendimiento in vivo así como in vitro. Si las tandas muestran diferencias en el rendimiento in vivo, entonces se puede modificar las condiciones de prueba in vitro para corresponder a los datos in vivo para lograr una correlación in vitro-in vivo. Si no se encuentra ninguna diferencia entre el rendimiento in vivo de las tandas y si el rendimiento in vitro es distinto, tal vez sea posible modificar las condiciones de prueba para lograr el mismo rendimiento de disolución que las tandas estudiadas in vivo. Con mucha frecuencia, se encuentra que la prueba de disolución in vitro es más sensible y discriminatoria que la prueba in vivo. Desde el punto de vista de la seguridad cualitativa, se prefiere un método de disolución más discriminatorio, porque la prueba indicará posibles cambios en la calidad del producto antes de que sea afectado el rendimiento in vivo.

## **F. Validación y verificación de las especificaciones**

Tal vez haga falta confirmación con estudios in vivo para la validación de un sistema in vitro. En esta situación, se deberá utilizar la misma formulación pero se deberá variar la no formulación de CMV. Se deberá preparar dos tandas con perfiles in vitro distintos (enfoque de mapeo). Luego se deberá probar estos productos in vivo. Si los dos productos muestran características in vivo distintas, entonces se valida el sistema. Por el contrario, si no hay diferencia en el rendimiento in vivo, se puede interpretar que los resultados verifican los límites de especificación de disolución expuestos bajo mapeo. Por lo tanto, se deberá confirmar o la validación o la verificación de las especificaciones de disolución.

## V. COMPARACIONES DE LOS PERFILES DE DISOLUCIÓN

Hasta hace poco, se han utilizado especificaciones y pruebas de disolución de punto único para evaluar los aumentos en escala y cambios posteriores a la aprobación, como (1) aumento en escala, (2) cambios en el sitio de fabricación, (3) cambios en componentes y composición, y (4) cambios en equipos y procesos. Un producto cambiado también puede ser una concentración menor de un producto medicinal previamente aprobado. Ante ciertos cambios menores, la prueba de disolución de punto único puede ser adecuada para asegurar que no haya cambios de calidad y rendimiento en el producto. Para cambios más importantes, se recomienda una comparación de perfiles de disolución realizada bajo condiciones idénticas para el producto antes y después del(de los) cambio(s) (ver SUPAC-IR). Los perfiles de disolución pueden considerarse similares en razón de (1) similitud global de los perfiles y (2) similitud en cada punto temporal de disolución de la muestra. Se puede realizar la comparación de perfiles de disolución utilizando un método independiente de modelo o dependiente de modelo.

### A. Enfoque independiente de modelo utilizando un factor de similitud

Un enfoque independiente de modelo sencillo utiliza un factor de diferencia (f1) y un factor de similitud (f2) para comparar los perfiles de disolución (Moore 1996). El factor de diferencia (f1) calcula la diferencia porcentual (%) entre las dos curvas en cada punto temporal y es una medida del error relativo entre las dos curvas:

$$f1 = \{ \sum_{t=1}^n |R_t - T_t| / \sum_{t=1}^n R_t \} \cdot 100$$

donde n es el número de puntos temporales,  $R_t$  es el valor de disolución de la tanda de referencia (anterior al cambio) en el tiempo t, y  $T_t$  es el valor de disolución de la tanda de prueba (posterior al cambio) en el tiempo t.

El factor de similitud (f2) es una transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error cuadrado y es una medición de la similitud en la disolución porcentual (%) entre las dos curvas.

$$f2 = 50 \cdot \log \{ [1 + (1/n) \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2]^{-0.5} \cdot 100 \}$$

A continuación hay un procedimiento específico para determinar los factores de diferencia y similitud:

1. Determinar el perfil de disolución de dos productos (12 unidades cada uno) de los productos de prueba (posteriores al cambio) y referencia (anteriores al cambio).
2. Usando los valores de disolución medios de ambas curvas en cada intervalo temporal, calcular el factor de diferencia ( $f_1$ ) y el factor de similitud ( $f_2$ ) usando las ecuaciones que figuran arriba.
3. Para que las curvas se consideren similares, los valores de  $f_1$  deberán estar cerca de 0, y los valores de  $f_2$  deberán estar cerca de 100. Por lo general, los valores de  $f_1$  de hasta 15 (0-15) y los valores de  $f_2$  mayores de 50 (50-100) aseguran la igualdad o equivalencia de las dos curvas y, por lo tanto, del rendimiento de los productos de prueba (posteriores al cambio) y referencia (anteriores al cambio).

Este método independiente de modelo es más conveniente para la comparación de los perfiles de disolución cuando hay tres a cuatro o más puntos temporales de disolución disponibles. También deberá considerarse las siguientes recomendaciones como sugerencias adicionales para el enfoque general:

- Las mediciones de disolución de las tandas de prueba y referencia deberán realizarse bajo exactamente las mismas condiciones. Los puntos temporales de disolución para ambos perfiles deberán ser los mismos (p.ej., 15, 30, 45, 60 minutos). La tanda de referencia utilizada deberá ser el producto fabricado más recientemente antes del cambio.
- Sólo se deberá considerar una medición después de la disolución del 85% de ambos productos.
- Para permitir el uso de datos medios, el coeficiente porcentual de variación en los puntos temporales más tempranos (p.ej., 15 minutos) no deberá ser más del 20%, y en otros puntos temporales no deberá ser más del 10%.
- Los valores de disolución medios de  $R_t$  pueden derivarse o de (1) la última tanda anterior al cambio (de referencia) o (2) las últimas dos tandas o más fabricadas consecutivamente antes del cambio.

## **B. Procedimiento de región de certeza multivariado independiente de modelo**

En casos donde la variación dentro de la tanda es más del 15% de CV, conviene más un procedimiento independiente de modelo multivariado para la comparación de los perfiles de disolución. Se sugieren los siguientes pasos:

1. Determinar los límites de similitud en términos de la distancia estadística multivariada (MSD) en base a diferencias en disolución entre las tandas en relación a las tandas de referencia (aprobadas por patrón).
2. Calcular la MSD entre las disoluciones de prueba y referencia medias.
3. Calcular el intervalo de certeza del 90% de la verdadera MSD entre las tandas de prueba y referencia.
4. Comparar el límite superior del intervalo de certeza con el límite de similitud. Se considera que la tanda de prueba es similar a la tanda de referencia si el límite superior del intervalo de certeza es igual a o menor al límite de similitud.

### **C. Enfoques dependientes de modelos**

Se han descrito varios modelos matemáticos en la literatura para corresponder a los perfiles de disolución. Se sugieren los siguientes procedimientos para permitir la aplicación de estos modelos a la comparación de los perfiles de disolución:

1. Seleccionar el modelo más apropiado para los perfiles de disolución de las tandas patrones anteriores al cambio y aprobadas. Se recomienda un modelo con no más de tres parámetros (como los modelos lineal, cuadrático, logístico, probit y Weibull).
2. Usando los datos para el perfil generado para cada unidad, aparear los datos con el modelo más apropiado.
3. Se fija una región de similitud basada en la variación de parámetros del modelo apareado con las unidades de prueba (p.ej., cápsulas o comprimidos) de las tandas aprobadas patrones.
4. Calcular la MSD en los parámetros del modelo entre las tandas de prueba y referencia.
5. Calcular la región de certeza del 90% de la verdadera diferencia entre las dos tandas.

6. Comparar los límites de la región de certeza con la región de similitud. Si la región de certeza está dentro de los límites de la región de similitud, se considera que la tanda de prueba tiene un perfil de disolución similar a la tanda de referencia.

## **VI. DISOLUCIÓN Y SUPAC-IR**

La guía de SUPAC-IR define los niveles de cambios, las pruebas recomendadas y la documentación a archivarse para asegurar la calidad y el rendimiento del producto de referencia (producto anterior al cambio) con los cambios posteriores a la aprobación en (1) componentes y composición, (2) sitio de fabricación, (3) escala de fabricación y (4) cambios de proceso y equipos en los productos de liberación inmediata (FDA 1995). Según el nivel de cambio y el sistema de clasificación de biofarmacéutica de la sustancia medicinal activa, la guía de SUPAC-IR recomienda distintos niveles de prueba de disolución in vitro y/o estudios de bioequivalencia in vivo. Las pruebas varían según la gama terapéutica y los factores de solubilidad y permeabilidad de la sustancia medicinal. Para cambios de formulación más allá de los que figuran en la guía, se recomienda realizar determinaciones adicionales de perfiles de disolución en diversos medios. Para cambios de sitio de fabricación, cambios en equipos para aumentos en escala y cambios menores en el proceso, las pruebas de disolución solas deberían bastar para asegurar que no cambien la calidad y el rendimiento del producto. La guía de SUPAC-IR recomienda comparaciones de perfiles de disolución para aprobar los diversos niveles de cambios y documentar la igualdad del producto entre el producto de prueba (posterior al cambio) y de referencia (anterior al cambio) Recomienda comparaciones de perfiles de disolución utilizando un enfoque independiente de modelo y el factor de similitud ( $f_2$ ).

## **VII. BIOEXENCIONES**

Además de las pruebas de control de calidad rutinarias, se han utilizado las pruebas de disolución comparativa para la exención de los requisitos de bioequivalencia (bioexenciones) para concentraciones menores de una forma de dosificación. Para las bioexenciones, se deberá generar y evaluar un perfil de disolución utilizando uno de los métodos descritos bajo la Sección V de esta guía, "Comparaciones de perfiles de disolución". Por lo general se proveen bioexenciones para concentraciones múltiples tras la aprobación de un estudio de bioequivalencia realizado en una concentración, utilizando los siguientes criterios:

Para concentraciones múltiples de productos de IR de cinética lineal, se puede realizar el estudio de bioequivalencia en la concentración más alta y se puede otorgar exenciones de estudios in vivo para concentraciones menores, en base a una prueba de disolución adecuada, siempre que las concentraciones menores sean proporcionalmente similares en comparación (21 CFR

320.22(d)(2)). Similar también puede interpretarse para entender que las diversas concentraciones de los productos están dentro del alcance de los cambios permitidos bajo la categoría de "Componentes y composición" tratada en la guía de SUPAC-IR. En todos los casos, la aprobación de las concentraciones adicionales se basa en comparaciones de perfiles de disolución entre estas concentraciones adicionales y la concentración de la tanda utilizada en el estudio de bioequivalencia fundamental.

## **Apéndice A**

### **Condiciones para las pruebas de disolución**

#### **Aparatos**

Los métodos de prueba de disolución utilizados más comúnmente son (1) el método de cesta (Aparato 1) y (2) el método de paleta (Aparato 2) (Shah 1989). Los métodos de cesta y paleta son sencillos, robustos, están bien normalizados y se utilizan en todo el mundo. Estos métodos son lo suficientemente flexibles como para permitir la realización de pruebas de disolución para una variedad de productos medicinales. Por este motivo, debería utilizarse los métodos de disolución in vitro descritos en la Farmacopea Estadounidense (USP), Aparato 1 y Aparato 2, salvo que se pruebe que no son satisfactorios. De hacer falta, se puede considerar los procedimientos de disolución in vitro, como el cilindro de doble acción (Aparato 3) y un sistema celular de flujo continuo (Aparato 4) descritos en la USP. Se deberá considerar estas metodologías u otras alternativas/modificaciones en base a su superioridad probada para un producto en particular. Debido a la diversidad de variables biológicas y de formulación, y la naturaleza evolutiva del conocimiento en esta área, tal vez haga falta realizar diversas modificaciones experimentales para obtener una correlación in vivo apropiada con los datos de liberación in vitro. Por lo general se puede utilizar las metodologías y los aparatos de disolución descritos en la USP con muestreos manuales o procedimientos automatizados.

#### **Medio de disolución**

En lo posible, las pruebas de disolución se deberán realizar bajo condiciones fisiológicas. Esto permite la interpretación de los datos de disolución en relación al rendimiento in vivo del producto. Sin embargo, no hace falta una adherencia estricta al ambiente gastrointestinal en las pruebas de disolución rutinarias. Las condiciones de prueba deberán basarse en las características fisicoquímicas de la sustancia medicinal y las condiciones ambientales a las cuales podría estar expuesta la forma de dosificación tras la administración oral.

Por lo general el volumen del medio de disolución es de 500, 900 ó 1000 mL. Es deseable pero no obligatorio tener condiciones de pila. Se deberá utilizar un medio acuoso con una gama de pH de 1,2 a 6,8 (la misma concentración iónica de los tampones de la USP). Para simular el fluido intestinal (SIF), se deberá emplear un medio de disolución con un pH de 6,8. Se deberá justificar un pH más alto caso por caso y, por lo general, el pH no deberá excederse de 8,0. Para simular un fluido gástrico (SGF), se deberá emplear un medio de disolución con un pH de 1,2 sin enzimas. Se deberá evaluar la necesidad de enzimas en SGF y SIF caso por caso y justificarla. La experiencia reciente con productos en cápsulas de gelatina indica la posible necesidad de enzimas (pepsina con SGF y pancreatina con SIF) para disolver las telillas, de formarse, para permitir la disolución del fármaco. También se desalienta el uso de agua como medio de disolución porque las condiciones de prueba como pH y tensión superficial pueden variar según la fuente de agua y pueden cambiar durante la prueba de disolución misma, debido a la influencia de los ingredientes activos e inactivos. Para productos medicinales insolubles en agua o poco solubles en agua, se recomienda el uso de un surfactante como laurilsulfato sódico (Shah 1989, 1995). Se deberá justificar la necesidad y cantidad del surfactante. Se desalienta el uso de un medio hidroalcohólico.

Se deberá realizar todas las pruebas de disolución para formas de dosificación de IR a 37\_0,5\_C. Se puede utilizar el método de cesta y paleta para realizar las pruebas de disolución bajo condiciones de medios múltiples (p.ej. se puede realizar la prueba de disolución inicial a un pH de 1,2 y, tras un intervalo apropiado, se puede agregar una pequeña cantidad de tampón para aumentar el pH a 6,8). Como alternativa, si se desea agregar una enzima, se puede agregar después de los estudios iniciales (sin enzimas). El uso del Aparato 3 permite el cambio fácil del medio. También se puede adoptar el Aparato 4 para un cambio en medio de disolución durante el curso de disolución.

Ciertos productos y formulaciones medicinales son sensibles al aire disuelto en el medio de disolución y necesitarán desaireación. Por lo general, las formas de dosificación en cápsulas tienden a flotar durante las pruebas de disolución con el método de paleta. En tales casos, se recomienda utilizar varias vueltas de una hélice de alambre (USP) alrededor de la cápsula.

Se deberá realizar las pruebas de aptitud de los aparatos con un patrón de rendimiento (es decir, calibradores) por lo menos dos veces al año y después de cualquier cambio o movimiento significativo en el equipo. Sin embargo, es posible que un cambio de cesta a paleta o vice versa requiera recalibrado. Los equipos y la metodología de disolución deberán incluir las indicaciones de operación relacionadas con el producto como la desaireación del medio disuelto y el uso de una hélice de alambres para las cápsulas. La validación de los procedimientos automatizados en comparación con los procedimientos manuales deberá estar bien

documentada. La validación de los pasos determinativos en el proceso de la prueba de disolución deberá cumplir con las normas establecidas para la metodología analítica.

## **Agitación**

Por lo general, se deberá mantener condiciones de agitación suave durante las pruebas de disolución para permitir un poder de discriminación máximo y para detectar productos con un pobre rendimiento in vivo. Utilizando el método de cesta, la agitación (o velocidad de mezcla) común es de 50-100 rpm; con el método de paleta, es de 50-75 (Shah et al., 1992). Casi nunca se utilizan los Aparatos 3 y 4 para evaluar la disolución de productos medicinales de liberación inmediata.

## **Validación**

La validación de los aparatos y la metodología de disolución deberá incluir (1) la prueba de aptitud del sistema utilizando calibradores; (2) desaireación, de hacer falta; (3) validación entre los procedimientos manuales y automatizados; y (4) validación de un paso determinativo (es decir, los métodos analíticos empleados en el análisis cuantitativo de las muestras de disolución). Esto deberá incluir todos los pasos y procedimientos apropiados de la validación de los métodos analíticos.

## **REFERENCIAS**

Amidon, G. L., H. Lennernas, V. P. Shah y J. R. Crison, 1995, "A Theoretical Basis For a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of In Vitro Drug Product Dissolution and In Vivo Bioavailability" ["Una base teórica para la clasificación biofarmacéutica de un fármaco: la correlación de la disolución del producto in vitro y la biodisponibilidad in vivo"], Pharmaceutical Research, 12:413-420.

FDA, 1995, Center for Drug Evaluation and Research, Guidance for Industry: Immediate 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: formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. 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] [SUPAC-IR], Noviembre de 1995.

Meyer, M. C., A. B. Straughn, E. J. Jarvi, G. C. Wood, F. R. Pelsor y V. P. Shah, 1992, "The Bioequivalence of Carbamazepine Tablets with a History of Clinical Failures" ["La bioequivalencia de los comprimidos de carbamazepina con una historia de los fracasos clínicos"], *Pharmaceutical Research*, 9:1612-1616.

Moore, J. W. y H. H. Flanner, 1996, "Mathematical Comparison of Dissolution Profiles" ["Comparación matemática de los perfiles de disolución"], *Pharmaceutical Technology*, 20 (6):64-74.

Shah, V. P., et al., 1989, "In Vitro Dissolution Profile of Water Insoluble Drug Dosage Forms in the Presence of Surfactants" ["Perfil de disolución in vitro de formas de dosificación de fármacos insolubles en agua en presencia de surfactantes"], *Pharmaceutical Research*, 6:612-618.

Shah, V. P., et al., 1992, "Influence of Higher Rate of Agitation on Release Patterns of Immediate Release Drug Products" ["Influencia de una mayor velocidad de agitación en los patrones de liberación de productos medicinales de liberación inmediata"], *Journal of Pharmaceutical Science*, 81:500-503.

Shah, V. P., J. P. Skelly, W. H. Barr, H. Malinowski y G. L. Amidon, 1992, "Scale-up of Controlled Release Products - Preliminary Considerations" ["Aumento en escala de productos de liberación controlada - consideraciones preliminares"], *Pharmaceutical Technology*, 16(5):35-40.

Shah, V. P., et al., 1995, "In Vivo Dissolution of Sparingly Water Soluble Drug Dosage Forms" ["Disolución in vivo de formas de dosificación de fármacos poco solubles en agua"], *International Journal of Pharmaceutics*, 125:99-106.

Siewert, M., 1995, "FIP Guidelines for Dissolution Testing of Solid Oral Products" ["Guías de FIP para las pruebas de disolución de productos orales sólidos"], Pharm. Ind. 57:362-369.

Skelly, J. P., G. L. Amidon, W. H. Barr, L. Z. Benet, J. E. Carter, J. R. Robinson, V. P. Shah y A. Yacobi, 1990, "In Vitro and In Vivo Testing and Correlation for Oral Controlled/Modified-Release Dosage Forms" ["Pruebas y correlación in vitro e in vivo para formas de dosificación orales de liberación controlada/modificada"], Pharmaceutical Research, 7:975-982.

United States Pharmacopeia [Farmacopea estadounidense] (USP), U.S. Pharmacopeial Convention, Inc. Rockville, MD.

[Guide for the Industry]

Translated into Spanish by the Ralph McElroy Translation Company

910 West Avenue, Austin, Texas 78701 USA

<sup>1</sup> Esta guía ha sido preparada por el Grupo de Trabajo Perito de Liberación Inmediata del Comité de Coordinación de Biofarmacéutica en el Centro de Evaluación e Investigación de Drogas (CDER) de la Administración de Alimentos y Drogas. Este documento guía representa el pensamiento actual de la Agencia acerca de las pruebas de disolución de las formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. 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.

---

## 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)