



[Home](#) [Drugs](#) [Guidance, Compliance & Regulatory Information](#) [Guidances \(Drugs\)](#)

Drugs

SUPAC-MR: Formas posológicas orales sólidas de liberación modificada Cambios en escala y posteriores a la aprobación: química fabricación y controles; pruebas de disolución in vitro y documentación de bioequivalencia in vivo

Se consiguen ejemplares adicionales en:

Oficina de Capacitación y Comunicaciones

División de Gerencia de Comunicaciones

La Oficina de Información Sobre Fármacos, HFD-210

5600 Fishers Lane

Rockville, MD 20857

(Teléfono) 301-827-4573

(Internet) <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>

Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos

Administración de Alimentos y Drogas

Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER)

Septiembre de 1997

Índice

I. INTRODUCCIÓN.	1
II. CONSIDERACIONES GENERALES ACERCA DE LA ESTABILIDAD.	2
III. COMPONENTES Y COMPOSICIÓN: EXCIPIENTE QUE NO CONTROLA LA LIBERACIÓN.	2
A. Cambio de nivel 1	3
B. Cambio de nivel 2	4
C. Cambio de nivel 3	7
IV. COMPONENTES Y COMPOSICIÓN: EXCIPIENTE QUE CONTROLA LA LIBERACIÓN.	8
A. Cambio de nivel 1	9

B. Cambio de nivel 2	10
C. Cambio de nivel 3	13
V. CAMBIOS DE SITIO.	15
A. Cambio de nivel 1	16
B. Cambio de nivel 2	16
C. Cambio de nivel 3	18
VI. CAMBIOS EN EL TAMAÑO DEL LOTE (AUMENTO/REDUCCIÓN EN ESCALA).	19
A. Cambio de nivel 1	20
B. Cambio de nivel 2	20
VII. CAMBIOS EN LOS EQUIPOS DE FABRICACIÓN	22
A. Cambio de nivel 1	22
B. Cambio de nivel 2	23
VIII. CAMBIOS EN EL PROCESO DE FABRICACIÓN	25
A. Cambio de nivel 1.	25
B. Cambio de nivel 2.	26
C. Cambio de nivel 3.	27
GLOSARIO DE TÉRMINOS	29
REFERENCIAS	37
APÉNDICE A Tablas sumarias de cambios para formas posológicas orales sólidas de liberación prolongada.	
A-1	
APÉNDICE B Tablas sumarias de cambios para formas posológicas orales sólidas de liberación postergada.	
B-1	

Guía para la industria¹

SUPAC-MR: Formas posológicas orales sólidas de liberación modificada

Cambios en escala y posteriores a la aprobación: química, fabricación y controles; pruebas de disolución *in vitro* y documentación de bioequivalencia *in vivo*

I. INTRODUCCIÓN

Esta guía provee recomendaciones para patrocinadores farmacéuticos de solicitudes de fármacos nuevos (NDA), solicitudes abreviadas de fármacos nuevos (ANDA) y solicitudes abreviadas de antibióticos (AADA) que proponen cambiar durante el período posterior a la aprobación: 1) los componentes o la composición; 2) el lugar de fabricación; 3) la escala de fabricación (aumento/reducción) y/o 4) la fabricación (proceso y equipos) de una formulación posológica oral sólida de liberación modificada.

La guía define: (1) los niveles de cambio; (2) las pruebas de química, fabricación y controles (CMC) recomendadas para cada nivel de cambio; (3) pruebas de disolución *in vitro* y/o pruebas de bioequivalencia *in vivo* para cada nivel de cambio; y (4) la documentación que debería respaldar el cambio. Esta guía especifica información que debería proporcionarse al Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER) en la solicitud para asegurar la continuidad de las características de calidad y rendimiento del producto en una formulación posológica oral sólida de liberación modificada para cambios especificados posteriores a la aprobación.

Esta guía no comenta sobre la documentación de observancia/inspección que ya ha sido definida por la Oficina de Observancia del CDER o la Oficina de Asuntos Reglamentarios de la FDA ni la afecta de otro modo. Esta guía no afecta ningún cambio posterior a la aprobación fuera de los especificados. Para aquellos cambios presentados en un suplemento de Cambios Bajo Realización (CBE) (21 CFR 314.70(c)), la FDA podrá decidir, después de un examen de la información suplementaria, que los cambios no pueden ser aprobados. Para cambios no tratados en esta guía, o para cambios múltiples presentados individualmente o en un período corto, los patrocinadores deberán contactar a la división de revisión del CDER apropiada o consultar otras guías del CDER para obtener información acerca de la documentación de pruebas y solicitudes.

Los reglamentos de la FDA, en 21 CFR 314.70(a), establece que los solicitantes podrán realizar cambios en una solicitud aprobada según una guía, aviso o reglamento publicado en el Registro Federal que estipule una notificación menos onerosa del cambio (por ejemplo, mediante una notificación en el momento de presentar un suplemento o en el próximo informe anual). Esta guía permite una notificación menos onerosa de ciertos cambios posteriores a la aprobación dentro del significado de § 314.70(a).

Para cambios posteriores a la aprobación de formas posológicas orales sólidas de liberación modificada que afectan los componentes y la composición, cambios en escala, cambios de sitio y cambios en los procesos o equipos de fabricación, esta guía reemplaza las recomendaciones de la sección 4.G de la Guía de políticas y procedimientos de la Oficina de Fármacos Genéricos 22-90 (11 de septiembre de 1990). Para cualquier otro cambio y forma posológica, esta guía no afecta las recomendaciones de la Guía 22-90.

II. CONSIDERACIONES GENERALES ACERCA DE LA ESTABILIDAD

Se deberá evaluar el efecto que los cambios de tipo SUPAC tienen en la estabilidad del producto. Para una guía general acerca de la realización de estudios de estabilidad, se remite a los solicitantes a la Guía de presentación de documentación sobre la estabilidad de fármacos y biología humanos de la FDA (02/87). Para presentaciones de SUPAC, también deberá considerarse los siguientes puntos:

- En la mayoría de los casos (salvo los que involucran aumentos en escala), los datos de estabilidad de los lotes a escala piloto serán aceptables como respaldo del cambio propuesto.
- Donde los datos de estabilidad muestran una tendencia a pérdida de potencia o aumento degradante bajo condiciones aceleradas, se recomienda presentar datos históricos de estabilidad acelerada de un lote representativo anterior al cambio con fines comparativos. También se recomienda que, bajo estas circunstancias, se proporcionen todos los datos a largo plazo disponibles sobre los lotes de prueba de los estudios en curso. La presentación de datos acelerados históricos y a largo plazo disponibles facilitaría el examen y la aprobación del suplemento.
- Se deberá incluir un compromiso con la realización de estudios de estabilidad a largo plazo a lo largo del período de vencimiento, según el protocolo aprobado, en el primer o los primeros tres (véase el texto para detalles) lotes de producción y referir los resultados en los informes anuales.

III. COMPONENTES Y COMPOSICIÓN: EXCIPIENTE QUE NO CONTROLA LA LIBERACIÓN

Esta sección de la guía enfoca los cambios en los excipientes que no controlan la liberación del producto medicamentoso. Para formas posológicas orales sólidas de liberación modificada, se deberá considerar si el excipiente es crítico o no para la liberación del fármaco. El patrocinador deberá proporcionar justificaciones apropiadas por aseverar que un excipiente no controla la liberación en la formulación de la forma posológica oral sólida de liberación modificada. Se deberá identificar la función de cada excipiente. Esta guía no trata los cambios en la cantidad de la sustancia medicamentosa. Los cambios en componentes o composición que tienen el efecto de agregar un nuevo excipiente o de suprimir un excipiente se definen en el Nivel 3 (definido a continuación), salvo lo indicado más adelante en la Sección III.A.1.a. Se podrá permitir la exención de las pruebas de bioequivalencia para un cambio en composición que sólo involucra un color, sabor o preservativo distinto, según lo descrito en 21 CFR 320.22(d) (4).

A. Cambio de nivel 1

1. Definición de nivel

Los cambios de nivel 1 son aquellos con poca probabilidad de tener un impacto detectable en la calidad y el rendimiento de la formulación.

Ejemplos:

- a. Supresión o supresión parcial de un ingrediente cuyo propósito es

afectar el color o sabor del producto medicamentoso; o un cambio en el ingrediente de la tinta de impresión por otro ingrediente aprobado.

b. Cambios en excipientes que no controlan la liberación, expresados

como un porcentaje (p/p) de la formulación total, menores o iguales a las siguientes gamas porcentuales:

Excipiente que no controla la liberación	Porcentaje de excipiente (p/p) en el peso total de la forma posológica diana
Relleno	"5
Desintegrante	"3
Almidón	"1
Otro	
Aglutinante	"0,5
Lubricante	"0,25
Calcio (Ca) o estearato Mg	"1
Otro	
Deslizante	"1
Talco	"0,1
Otro	"1
Película	

Estos porcentajes se basan en el supuesto de que la sustancia medicamentosa en el producto está formulada al 100% de lo marcado/la potencia. El efecto aditivo total de todos los cambios de excipientes que no controlan la liberación no deberá superar el 5%². El peso total de la forma posológica deberá seguir estando dentro de la gama original aprobada en la solicitud.

Los componentes (activos y excipientes) de la formulación deberán tener objetivos numéricos que representen la composición nominal del producto medicamentoso en la cual se ha de basar todo cambio futuro en la composición del producto. Los cambios permisibles en la composición deberán basarse en la composición diana aprobada y no en cambios de nivel 1 anteriores en la composición. Para productos aprobados con sólo una gama para los excipientes, se podrá suponer que el valor diana es el punto medio de la gama original aprobada de la solicitud.

2. Documentación de las pruebas

a. Documentación química

Requisitos de liberación de la solicitud/el compendio para el producto.

Estabilidad: Datos de estabilidad a largo plazo para el primer lote de producción referidos en el informe anual.

b. Documentación de disolución

Ninguna además de los requisitos de la solicitud/el compendio.

c. Documentación de bioequivalencia

Ninguna.

3. Documentación de presentación

Informe anual (toda la información, incluyendo los datos de estabilidad a largo plazo).

B. Cambios de nivel 2

1. Definición de nivel

Los cambios de nivel 2 son los que podrían tener un impacto significativo en la calidad y el rendimiento de la formulación.

Ejemplos:

- a. Cambio en la calidad técnica y/o las especificaciones de un excipiente que no controla la liberación³.
- b. Cambios en los excipientes que no controlan la liberación, expresados como porcentajes (p/p) de la formulación total, mayores que los que figuran arriba para un cambio de nivel 1 pero menores o iguales a las siguientes gamas porcentuales (que representan un aumento dos veces mayor que los cambios de nivel 1):

Excipiente que no controla la liberación	Porcentaje del excipiente (p/p) en el peso total de la forma posológica diana
Relleno	"10
Desintegrante	"6
Almidón	"2
Otro	
Aglutinante	"1
Lubricante	"0,5
Ca o Estearato Mg	"2
Otro	
Deslizante	"2
Talco	"0,2
Otro	"2
Película	

Estos porcentajes se basan en el supuesto de que la sustancia medicamentosa en el producto medicamentoso está formulada al 100% de lo marcado/la potencia. El efecto aditivo total de todos los cambios de excipientes que no controlan la liberación no deberá superar el 10%. El peso total de la forma posológica todavía podría estar dentro de la gama original aprobada de la solicitud o estar fuera de ella.

Los componentes (activos y excipientes) de la formulación deberán tener objetivos numéricos que representen la composición nominal del producto en la cual se ha de basar todo cambio futuro en la composición del producto. Los cambios permisibles en la composición deberán basarse en la composición diana aprobada y no en la composición en base a cambios anteriores de nivel 1 o nivel 2. Para productos aprobados con sólo una gama para los excipientes, se podrá suponer que el valor diana es el punto medio de la gama original aprobada en la solicitud.

2. Documentación de las pruebas

a. Documentación química

Requisitos de liberación de la solicitud/el compendio para el producto y los registros de lotes realizados actualizados.

Estabilidad: Un lote con tres meses de datos de estabilidad acelerada referidos en un suplemento de aprobación previa y datos de estabilidad a largo plazo del primer lote de producción referidos en un informe anual.

b. Documentación de disolución

Liberación prolongada: Además de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio, se deberá obtener perfiles de disolución en puntos múltiples en tres medios adicionales, por ejemplo, en agua, HCl 0,1N y medios tampones USP a un pH de 4,5 y 6,8 para el producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios). Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo, 1, 2 y 4 horas, y después cada dos horas hasta que o se libere el 80% del fármaco del producto medicamentoso o se logre una asíntota. Se podrá usar un surfactante con justificación apropiada.

Liberación postergada: Además de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio, se deberá realizar pruebas de disolución en HCl 0,1N durante 2 horas (etapa ácida), seguidas por pruebas en medios tampones USP, en la gama de pH de 4,5-7,5 (etapa tampón) bajo condiciones de prueba estándares (solicitud/compendio) y dos velocidades de agitación adicionales usando un aparato de prueba de la solicitud/el compendio (tres condiciones de prueba adicionales). Si el aparato de prueba de la solicitud/el compendio es el método de cesto rotativo (Aparato 1), se podrá utilizar una velocidad de rotación de 50, 100 y 150 rpm, y si el aparato de prueba de la solicitud/el compendio es el método de paleta rotativa (Aparato 2), se podrá utilizar una velocidad de rotación de 50, 75 y 100 rpm. Se deberá obtener perfiles de disolución en puntos múltiples durante la etapa tampón de las pruebas. Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo, a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos (después del momento en el cual se coloca la forma posológica en el tampón) hasta que o se libere el 80% del fármaco del producto medicamentoso o se logre una asíntota. Se deberá realizar estas pruebas de disolución usando el producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o el lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios).

Todas las formas posológicas orales sólidas de liberación modificada: En presencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecida (6), sólo hace falta realizar las pruebas de disolución de la solicitud/el compendio (i.e., sólo hace falta presentar los datos de liberación *in vitro* por el método de correlación). Los perfiles de disolución del producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (el producto medicamentoso sin cambios) deberán ser similares. El patrocinador deberá aplicar pruebas estadísticas apropiadas con justificaciones (p.ej., la ecuación f2) para comparar los perfiles de disolución (5). Son apropiadas las pruebas de similitud para los dos perfiles de disolución (i.e., para el producto medicamentoso sin cambios y el producto medicamentoso cambiado) obtenidos en cada medio individual.

c. Documentación de bioequivalencia

Ninguna.

3. Documentación de presentación

Suplemento de aprobación previa (toda la información, incluyendo datos de estabilidad acelerada); informe anual (datos de estabilidad a largo plazo).

C. Cambio de nivel 3

1. Definición de nivel

Los cambios de nivel 3 son aquellos con probabilidad de tener un impacto significativo en la calidad y el rendimiento de la formulación.

Ejemplo:

- a. Cambios en la gama de un excipiente que no controla la liberación
 ás allá de lo señalado en la Sección III.B.1.b. El peso total de la forma posológica podrá estar dentro o fuera de la gama original aprobada en la solicitud.

2. Documentación de las pruebas

a. Documentación química

Requisitos de liberación de la solicitud/el compendio para el producto y registros de lotes realizados actualizados.

Estabilidad:

Cuerpo significativo de información disponible: Un lote con tres meses de datos de estabilidad acelerada referidos en un suplemento de aprobación previa y datos de estabilidad a largo plazo para los tres primeros lotes de producción referidos en un informe anual.

Cuerpo significativo de información no disponible: Tres lotes con tres meses de datos de estabilidad acelerada referidos en un suplemento de aprobación previa y datos de estabilidad a largo plazo para los tres primeros lotes de producción referidos en un

informe anual.

b. Documentación de disolución

Liberación prolongada: Además de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio, se deberá obtener un perfil de disolución en puntos múltiples usando las condiciones de prueba de la solicitud/el compendio para el producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios). Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo, 1, 2 y 4 horas y cada 2 horas después hasta que o se libere el 80% del fármaco del producto medicamentoso o se logre una asíntota

Liberación postergada: Además de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio, se deberá obtener un perfil de disolución en puntos múltiples durante la etapa tampón de las pruebas usando las condiciones de prueba de la solicitud/el compendio para el producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios). Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos (después del momento en que se coloca la forma posológica en el tampón) hasta que o se libere el 80% del fármaco del producto medicamentoso o se logre una asíntota.

c. Documentación de bioequivalencia

Un estudio de bioequivalencia con monodosis (3). Se podrá otorgar una exención para el estudio de bioequivalencia con una correlación *in vivo/in vitro* establecida (6).

3. Documentación de presentación

Suplemento de aprobación previa (toda la información, incluyendo datos de estabilidad acelerada); informe anual (datos de estabilidad a largo plazo).

IV. COMPONENTES Y COMPOSICIÓN: EXCIPIENTES QUE CONTROLAN LA LIBERACIÓN

Esta sección de la guía enfoca los cambios en los excipientes que controlan la liberación del producto medicamentoso. Para formas posológicas orales sólidas de liberación modificada, se deberá considerar si el excipiente es crítico o no para la liberación del fármaco. El patrocinador deberá proporcionar justificaciones apropiadas (i.e., el mecanismo de liberación del fármaco y el proceso de fabricación) por aseverar que un excipiente controla la liberación en la formulación de la forma posológica oral sólida de liberación modificada. Se deberá identificar la función de cada excipiente. Esta guía no trata los cambios en la cantidad de la sustancia medicamentosa. Es posible que se permitan cambios que exceden las gamas definidas en cada uno de los siguientes niveles si se considera que están dentro de la variación normal de lote a lote contenida dentro de la solicitud original aprobada. En tales situaciones, los patrocinadores deberán contactar a la división de revisión apropiada del CDER para guía adicional.

A. Cambio de nivel 1

1. Definición de nivel

Los cambios de nivel 1 son aquellos con poca probabilidad de tener un impacto detectable en la calidad y el rendimiento de la formulación.

Ejemplos:

- a. Cambios en los excipientes que controlan la liberación, expresados como un porcentaje (p/p) del total de excipientes que controlan la liberación, menores o iguales al 5% p/p del contenido total de excipientes que controlan la liberación en la forma posológica oral sólida de liberación moderada.

La sustancia medicamentosa en el producto está formulada al 100% de lo marcado/la potencia. El efecto aditivo total de todos los cambios de excipientes no deberá superar el 5% p/p del total de excipientes que controlan la liberación en la formulación original aprobada en la solicitud⁴. El peso total de la forma posológica deberá seguir estando dentro de la gama original aprobada en la solicitud.

Los componentes (activos y excipientes) de la formulación deberán tener objetivos numéricos que representen la composición nominal del producto medicamentoso en la cual se ha de basar todo cambio futuro en la composición del producto. Los cambios permisibles en la composición deberán basarse en la composición diana aprobada y no en cambios de nivel 1 anteriores en la composición. Para productos aprobados con sólo una gama para los excipientes, se podrá suponer que el valor diana es el punto medio de la gama original aprobada en la solicitud.

2. Documentación de las pruebas

- a. Documentación química

Requisitos de liberación de la solicitud/el compendio para el producto.

Estabilidad: Datos de estabilidad a largo plazo para el primer lote de producción referidos en el informe anual.

b. Documentación de disolución

Ninguna más allá de los requisitos de la solicitud/el compendio.

c. Documentación de bioequivalencia

Ninguna.

3. Documentación de presentación

Informe anual (toda la información, incluyendo los datos de estabilidad a largo plazo).

B. Cambios de nivel 2

1. Definición de nivel

Los cambios de nivel 2 son aquellos que podrían tener un impacto significativo en la calidad y el rendimiento de la formulación. La documentación de las pruebas para un cambio de nivel 2 variaría según si el producto puede considerarse o no de gama terapéutica angosta⁵.

Ejemplos:

- a. Cambio en la calidad técnica y/o las especificaciones de los excipientes que controlan la liberación⁶.
- b. Cambios en los excipientes que controlan la liberación, expresados como porcentajes (p/p) del total de los excipientes que controlan la liberación en la formulación, mayores que los que figuran arriba para un cambio de nivel 1 pero menores o iguales al 10% p/p del contenido total de excipientes que controlan la liberación en la forma posológica oral sólida de liberación modificada.

La sustancia medicamentosa en el producto medicamentoso está formulada al 100% de lo marcado/la potencia. El efecto aditivo total de todos los cambios de excipientes que controlan la liberación no deberá superar el 10% p/p del total de los excipientes que controlan la liberación en la formulación original aprobada. El peso total de la forma posológica todavía podría estar dentro de la gama original aprobada en la solicitud o estar fuera de ella.

Los componentes (activos y excipientes) de la formulación deberán tener objetivos numéricos que representen la composición nominal del producto en la cual se ha de basar todo cambio futuro en la composición del producto. Los cambios permisibles en la composición deberán basarse en la composición diana aprobada y no en la composición en base a cambios anteriores de nivel 1 o nivel 2. Para productos aprobados con sólo una gama para los excipientes, se podrá suponer que el valor diana es el punto medio de la gama original aprobada de la solicitud.

2. Documentación de las pruebas

a. Documentación química

Requisitos de liberación de la solicitud/el compendio para el producto y los registros de lotes realizados actualizados.

Estabilidad:

- Fármacos de gama terapéutica no angosta: Un lote con tres meses de datos de estabilidad acelerada referidos en un suplemento de aprobación previa y datos de estabilidad a largo plazo del primer lote de producción referidos en un informe anual.
- Fármacos de gama terapéutica angosta: Tres lotes con tres meses de datos de estabilidad acelerada referidos en un suplemento de aprobación previa y datos de estabilidad a largo plazo de los tres primeros lotes de producción referidos en un informe anual.

b. Documentación de disolución

· Fármacos de gama terapéutica no angosta

Liberación prolongada: Además de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio, se deberá obtener perfiles de disolución en puntos múltiples en tres medios adicionales, por ejemplo, en agua, HCl 0,1N y medios tampones USP a un pH de 4,5 y 6,8 para e

producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios). Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo, 1, 2 y 4 horas, y después cada dos horas hasta que o se libere el 80% del fármaco del producto medicamentoso o se logre una asíntota. Se podrá usar un surfactante con justificación apropiada.

Liberación postergada: Además de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio, se deberá realizar pruebas de disolución en HCl 0,1N durante 2 horas (etapa ácida), seguidas por pruebas en medios tampones USP, en la gama de pH de 4,5-7,5 (etapa tampón) bajo condiciones de prueba estándares (solicitud/compendio) y dos velocidades de agitación adicionales usando un aparato de prueba de la solicitud/el compendio (tres condiciones de prueba adicionales). Si el aparato de prueba de la solicitud/el compendio es el método de cesto rotativo (Aparato 1), se podrá utilizar una velocidad de rotación de 50, 100 y 150 rpm, y si el aparato de prueba de la solicitud/el compendio es el método de paleta rotativa (Aparato 2), se podrá utilizar una velocidad de rotación de 50, 75 y 100 rpm. Se deberá obtener perfiles de disolución en puntos múltiples durante la etapa tampón de las pruebas. Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo, a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos (después del momento en el cual se coloca la forma posológica en el tampón) hasta que o se libere el 80% del fármaco del producto medicamentoso o se logre una asíntota. Se deberá realizar estas pruebas de disolución usando el producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o el lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios).

Todas las formas posológicas orales sólidas de liberación modificada: En presencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecida (6), sólo hace falta realizar las pruebas de disolución de la solicitud/el compendio (i.e., sólo hace falta presentar los datos de liberación *in vitro* por el método de correlación). Los perfiles de disolución del producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (el producto medicamentoso sin cambios) deberán ser similares. El patrocinador deberá aplicar pruebas estadísticas apropiadas con justificaciones (p.ej., la ecuación f2) para comparar los perfiles de disolución (5). Son apropiadas las pruebas de similitud para los dos perfiles de disolución (i.e., para el producto medicamentoso sin cambios y el producto medicamentoso cambiado) obtenidos en cada medio individual.

- Fármacos de gama terapéutica angosta

Liberación prolongada: Además de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio, se deberá obtener un perfil de disolución en puntos múltiples en el medio de la solicitud/el compendio para el producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios). Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo, 1, 2 y 4 horas, y después cada dos horas hasta que o se libere el 80% del fármaco del producto medicamentoso o se logre una asíntota.

Liberación postergada: Además de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio, se deberá obtener un perfil de disolución durante la etapa tampón de las pruebas usando el medio de la solicitud/el compendio para el producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (producto medicamentoso no cambiado). Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo, a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos (después del momento en el cual se coloca la forma posológica en el tampón) hasta que o se libere el 80% del fármaco del producto medicamentoso o se logre una asíntota.

c. Documentación de bioequivalencia

- Fármacos de gama terapéutica no angosta: Ninguna.

- Fármacos de gama terapéutica angosta: Un estudio de bioequivalencia con monodosis (3). Se podrá otorgar una exención para el estudio de bioequivalencia en presencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecida (6). Los cambios en los excipientes que controlan la liberación deberán estar dentro de la gama de los excipientes que controlan la liberación de la correlación establecida.

3. Documentación de presentación

Suplemento de aprobación previa (toda la información, incluyendo los datos de estabilidad acelerada); informe anual (datos de estabilidad a largo plazo).

C. Cambio de nivel 3

1. Definición de nivel Los cambios de nivel 3 son aquellos que

probablemente tengan un impacto significativo en la calidad y el rendimiento de la formulación con efecto en todas las gamas terapéuticas del fármaco.

- a. Adición o supresión de excipientes que controlan la liberación (p.ej., polímero/plastificante que controla la liberación).
 - b. Cambios en los excipientes que controlan la liberación, expresados como porcentaje (p/p) del total de excipientes que controlan la liberación en la formulación, mayores que los que figuran arriba para un cambio de nivel 2 (i.e., mayores del 10% p/p del contenido total de excipientes que controlan la liberación en la forma posológica oral sólida de liberación modificada). El peso total de la forma posológica podrá estar dentro o fuera de la gama original aprobada en la solicitud.
2. Documentación de las pruebas
 - a. Documentación química

Requisitos de liberación de la solicitud/el compendio para el producto y registros de lotes realizados actualizados.

Estabilidad: Tres lotes con datos de estabilidad acelerada para tres meses referidos en un suplemento de aprobación previa y datos de estabilidad a largo plazo para los tres primeros lotes de producción referidos en un informe anual.
 - b. Documentación de disolución

Liberación prolongada: Además de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio, se deberá obtener un perfil de disolución en puntos múltiples usando las condiciones de prueba de la solicitud/el compendio para el producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios). Se deberá realizar un muestro adecuado, por ejemplo, 1 2 y 4 horas, y después cada 2 horas hasta que o se libere el 80% del fármaco del producto medicamentoso o se logre una asíntota.

Liberación postergada: Además de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio, se deberá obtener un perfil de disolución en puntos múltiples usando las condiciones de prueba de la solicitud/el compendio para el producto medicamentoso cambiado y el lote biológico y lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios). Se deberá realizar un muestro adecuado, por ejemplo, a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos (después del momento en el cual se coloca la forma posológica en el tampón) hasta que o se libere el 80% del fármaco del producto medicamentoso o se logre una asíntota.
 - c. Documentación de bioequivalencia

Un estudio de bioequivalencia con monodosis (3). Se podrá otorgar una exención para el estudio de bioequivalencia en presencia de una correlación *in vivo/in vitro* establecida (6). Los cambios en los excipientes que controlan la liberación deberán estar dentro de la gama de excipientes que controlan la liberación de la correlación establecida.
3. Documentación de presentación

Suplemento de aprobación previa (toda la información, incluyendo datos de estabilidad acelerada); informe anual (datos de estabilidad a largo plazo).

V. CAMBIOS DE SITIO

Los cambios de sitio consisten en cambios en la ubicación del lugar de fabricación, operaciones de empaquetado y/o el laboratorio de pruebas analíticas para establecimientos manufactureros, tanto de propiedad de la empresa como contratados. No incluyen ningún cambio en escala, cambio de fabricación (incluyendo el proceso y/o los equipos) ni cambio en componentes o composición. Los nuevos sitios de fabricación deberán haber tenido una inspección actual de buenas prácticas manufactureras (cGMP) satisfactoria.

Se podrá presentar un cambio de sitio de operaciones de empaquetado independiente, usando los recipientes/cierres de la solicitud aprobada, como suplemento de Cambios Bajo Realización. El establecimiento también deberá tener un perfil de observancia de Buenas Prácticas Manufactureras (cGMP) actual satisfactorio con la FDA para el tipo de operación de empaquetado en cuestión antes de presentar el suplemento. Si el establecimiento no ha recibido una inspección de cGMP satisfactoria para el tipo de operación de empaquetado en cuestión, se recomienda un suplemento de aprobación previa. El suplemento deberá contener una certificación escrita del establecimiento de empaquetado que declare su observancia de las cGMP. También deberá contener un compromiso de colocar el primer lote de producción del producto, y lotes anuales subsiguientes, en estudios de estabilidad a largo plazo usando el protocolo aprobado en la solicitud, y de presentar los datos resultantes en informes anuales. Cuando el producto se consigue en más de una concentración, tamaño o sistema de recipiente/cierre, se deberá colocar un lote de cada combinación en estudios de estabilidad a largo plazo. Sólo se permite la agrupación o el matrizado con aprobación previa de la FDA. Todo cambio en un protocolo de estabilidad aprobado deberá tener aprobación suplementaria antes de iniciar el estudio de estabilidad.

Se podrá presentar un cambio de sitio de laboratorio de pruebas analíticas independiente como suplemento de Cambio Bajo Realización si el establecimiento nuevo tiene un perfil de observancia de cGMP actual satisfactorio con la FDA para el tipo de operación de pruebas en cuestión. El suplemento deberá contener un compromiso de usar los mismos métodos de prueba empleados en la solicitud aprobada, certificación escrita del laboratorio de pruebas que declare su observancia de las cGMP y una descripción completa de las pruebas a ser realizadas por el laboratorio de pruebas. Si el establecimiento no ha recibido una inspección de cGMP satisfactoria para el tipo de pruebas involucradas, se recomienda un suplemento de aprobación previa.

A. Cambio de nivel 1

1. Definición de nivel

Los cambios de nivel 1 consisten en cambios de sitio dentro de un establecimiento único, donde se utilizan los mismos equipos, procedimientos operativos normalizados (SOP), condiciones ambientales (p.ej., temperatura y humedad) y controles, así como personal común a ambos sitios de fabricación, y donde no se realiza ningún cambio en los registros de los lotes de fabricación realizados, salvo información administrativa y el lugar del establecimiento.

2. Documentación de las pruebas

a. Documentación química

Ninguna más allá de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio para el producto.

b. Documentación de disolución

Ninguna más allá de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio.

c. Documentación de bioequivalencia

Ninguna.

3. Documentación de presentación

Informe anual.

B. Cambio de nivel 2

1. Definición de nivel

Los cambios de nivel 2 consisten en cambios de sitio dentro de un predio contiguo, o entre establecimientos en cuerdas urbanas adyacentes, donde se utilizan los mismos equipos, SOP, condiciones ambientales (p.ej., temperatura y humedad) y controles, así como personal común a ambos sitios de fabricación, y donde no se realiza ningún cambio en los registros de los lotes de fabricación realizados salvo información administrativa y la ubicación del establecimiento.

2. Documentación de las pruebas

a. Documentación química

Ubicación del nuevo sitio y registros de lotes realizados actualizados. Ninguna más allá de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio para el producto.

Estabilidad: Un lote con tres meses de datos de estabilidad acelerada referidos en un suplemento de Cambios Bajo Realización y datos de estabilidad a largo plazo del primer lote de producción referidos en un informe anual.

b. Documentación de disolución

Liberación prolongada: Además de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio, se deberá obtener perfiles de disolución en puntos múltiples en tres medios adicionales, por ejemplo, en agua, HCl 0,1N y medios tampones USP a un pH de 4,5 y 6,8 para el producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios). Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo, 1, 2 y 4 horas, y después cada dos horas hasta que se libere el 80% del fármaco del producto medicamentoso o se logre una asíntota. Se podrá usar un surfactante con justificación apropiada.

Liberación postergada: Además de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio, se deberá realizar pruebas de disolución en HCl 0,1N durante 2 horas (etapa ácida) seguidas por pruebas en medios tampones USP, en la gama de pH de 4,6-7,5 (etapa tampón) bajo condiciones de prueba estándares (solicitud/compendio) y dos velocidades de agitación adicionales usando un aparato

de prueba de la solicitud/el compendio (tres condiciones de prueba adicionales). Si el aparato de prueba de la solicitud/el compendio es el método de cesto rotativo (Aparato 1), se podrá usar una velocidad de rotación de 50, 100 y 150 rpm, y si el aparato de prueba de la solicitud/el compendio es el método de paleta rotativa (Aparato 2), se podrá usar una velocidad de rotación de 50, 75 y 100 rpm. Se deberá obtener perfiles de disolución durante la etapa tampón de las pruebas. Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo, a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos (después del momento en el cual se coloca la forma posológica en el tampón) hasta que o se libere el 80% del fármaco del producto medicamentoso o se logre una asíntota. Se deberá realizar estas pruebas de disolución utilizando el producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios).

Todas las formas posológicas orales sólidas de liberación modificada: En presencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecida (6), sólo se deberá realizar las pruebas de disolución de la solicitud/el compendio (i.e., sólo se deberá presentar los datos de liberación *in vitro* por el método de correlación). Los perfiles de disolución del producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios) deberán ser similares. El patrocinador deberá aplicar pruebas estadísticas apropiadas con justificaciones (p.ej., la ecuación f2) para comparar los perfiles de disolución (5). Son apropiadas las pruebas de similitud para los dos perfiles de disolución (i.e., para el producto medicamentoso sin cambios y el producto medicamentoso cambiado) obtenidos en cada medio individual.

c. Documentación de bioequivalencia

Ninguna.

3. Documentación de presentación

Suplemento de Cambios Bajo Realización (toda la información, incluyendo los datos de estabilidad acelerada); informe anual (datos de estabilidad a largo plazo).

C. Cambio de nivel 3

1. Definición de nivel

Los cambios de nivel 3 consisten en un cambio en el sitio de fabricación a un predio distinto. Un predio distinto se define como uno que no está en el mismo sitio contiguo original o donde los establecimientos no están en cuadras urbanas adyacentes. Para la clasificación como cambio de nivel 3, se deberá usar los mismos equipos, SOP, condiciones ambientales y controles en el proceso de fabricación en el sitio nuevo, y no se puede realizar ningún cambio en los registros de los lotes realizados salvo información administrativa, ubicación y traducción de idioma, donde haga falta.

2. Documentación de las pruebas

a. Documentación química

Ubicación del nuevo sitio y registros de lotes realizados actualizados.

Requisitos de liberación de la solicitud/el compendio para el producto.

Estabilidad:

Cuerpo significativo de datos disponibles: Un lote con tres meses de datos de estabilidad acelerada referidos en un suplemento de aprobación previa y datos de estabilidad a largo plazo de los primeros tres lotes de producción referidos en un informe anual.

Cuerpo significativo de datos no disponibles: Tres lotes con tres meses de datos de estabilidad acelerada referidos en un suplemento de aprobación previa y datos de estabilidad a largo plazo de los primeros tres lotes de producción referidos en un informe anual.

b. Documentación de disolución

Liberación prolongada: Además de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio, se deberá obtener un perfil de disolución en puntos múltiples para el producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios). Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo 1, 2, 4, y después cada dos horas hasta que o se libere el 80% del fármaco del producto medicamentoso o se logre una asíntota.

Liberación postergada: Además de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio, se deberá obtener un perfil de disolución en puntos múltiples obtenido durante la etapa tampón de las pruebas usando las condiciones de prueba de la solicitud/el compendio para el producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios). Se

deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo, a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos (después del momento en que se coloca la forma posológica en el tampón) hasta que o se libere el 80% del fármaco del producto medicamentoso o se logre una asíntota.

c. Documentación de bioequivalencia

Un estudio de bioequivalencia con monodosis (3). Se podrá otorgar una exención para el estudio de bioequivalencia en presencia de una correlación *in vivo/in vitro* establecida (6).

3. Documentación de presentación

Suplemento de aprobación previa (toda la información, incluyendo los datos de las pruebas de estabilidad acelerada); informe anual (datos de estabilidad a largo plazo).

VI. CAMBIOS EN EL TAMAÑO DEL LOTE (CAMBIOS EN ESCALA)

Los cambios posteriores a la aprobación en el tamaño de un lote en relación al material del lote biológico de la escala fundamental/piloto a lotes de producción más grandes o más pequeños exigen la presentación de información adicional en la solicitud. La reducción en escala por debajo de las 100.000 unidades posológicas no está cubierta por esta guía. Se podrá realizar ajustes en los parámetros como tiempos de mezcla y velocidades para moldear el proceso a las características de equipos de mayor o menor escala. Todos los aumentos en escala deberán ser debidamente validados y, donde haga falta, inspeccionados por el personal de la agencia correspondiente.

A. Cambios de nivel 1

1. Definición de nivel

Cambio en tamaño de lote, hasta un factor de 10 veces el tamaño del lote biológico piloto, inclusive, donde: 1) los equipos utilizados para producir los lotes de prueba podrán variar en capacidad, pero tienen el mismo diseño y principios operativos; 2) los lotes se fabrican en pleno cumplimiento de las cGMP; y 3) se utilizan los mismos procedimientos operativos normalizados (SOP) y controles, así como la misma formulación y procedimientos de fabricación en los lotes de prueba y los lotes de producción a plena escala.

2. Documentación de las pruebas

a. Documentación química

Requisitos de liberación de la solicitud/el compendio para el producto. Notificación del cambio y presentación de los registros de lotes realizados actualizados en un informe anual.

Estabilidad: Datos de estabilidad a plazo para el primer lote de producción referidos en un informe anual.

b. Documentación de disolución

Ninguna más allá de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio.

c. Documentación de bioequivalencia

Ninguna.

3. Documentación de presentación

Informe anual (toda la información, incluyendo datos de estabilidad a largo plazo).

B. Cambios de nivel 2

1. Definición de nivel

Cambios en el tamaño del lote más allá de un factor de diez veces el tamaño del lote biológico/piloto, donde 1) los equipos utilizados para producir los lotes de prueba tienen el mismo diseño y principios operativos; 2) los lotes se fabrican en pleno cumplimiento de las cGMP; y 3) se utilizan los mismos SOP y controles, así como la misma formulación y procedimientos de fabricación, en los lotes de prueba y los lotes de producción a plena escala.

2. Documentación de las pruebas

a. Documentación química

Requisitos de liberación de la solicitud/el compendio para el producto.

Notificación del cambio y presentación de registros de lotes actualizados.

Estabilidad: Un lote con tres meses de datos de estabilidad acelerada referidos en un suplemento de Cambios Bajo Realización y datos de estabilidad a largo plazo para el primer lote de producción referidos en un informe anual.

b. Documentación de disolución

Liberación prolongada: Además de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio, se deberá obtener perfiles de disolución en puntos múltiples en tres medios adicionales, por ejemplo, en agua, HCl 0,1N y medios tampones USP a un pH de 4,5 y 6,8 para el producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios). Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo, 1, 2 y 4 horas, y después cada dos horas hasta que o se libere el 80% del fármaco del producto medicamentoso o se logre una asíntota. Se podrá usar un surfactante con justificación apropiada.

Liberación postergada: Además de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio, se deberá realizar pruebas de disolución en HCl 0,1N durante 2 horas (etapa ácida), seguidas por pruebas en medios tampones USP, en la gama de pH de 4,5-7,5 (etapa tampón) bajo condiciones de prueba estándares (solicitud/compendio) y dos velocidades de agitación adicionales usando un aparato de prueba de la solicitud/el compendio (tres condiciones de prueba adicionales). Si el aparato de prueba de la solicitud/el compendio es el método de cesto rotativo (Aparato 1), se podrá utilizar una velocidad de rotación de 50, 100 y 150 rpm, y si el aparato de prueba de la solicitud/el compendio es el método de paleta rotativa (Aparato 2), se podrá utilizar una velocidad de rotación de 50, 75 y 100 rpm. Se deberá obtener perfiles de disolución en puntos múltiples durante la etapa tampón de las pruebas. Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo, a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos (después del momento en el cual se coloca la forma posológica en el tampón) hasta que o se libere el 80% del fármaco del producto medicamentoso o se logre una asíntota. Se deberá realizar estas pruebas de disolución usando el producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o el lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios).

Todas las formas posológicas orales sólidas de liberación modificada: En presencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecida (6), sólo hace falta realizar las pruebas de disolución de la solicitud/el compendio (i.e., sólo hace falta presentar los datos de liberación *in vitro* por el método de correlación). Los perfiles de disolución del producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (el producto medicamentoso sin cambios) deberán ser similares. El patrocinador deberá aplicar pruebas estadísticas apropiadas con justificaciones (p.ej., la ecuación f2) para comparar los perfiles de disolución (5). Son apropiadas las pruebas de similitud para los dos perfiles de disolución (i.e., para el producto medicamentoso sin cambios y el producto medicamentoso cambiado) obtenidos en cada medio individual.

c. Documentación de bioequivalencia

Ninguna.

3. Documentación de presentación

Suplemento de Cambios Bajo Realización (toda la información, incluyendo datos de estabilidad acelerada); informe anual (datos de estabilidad a largo plazo).

VII. CAMBIOS EN LOS EQUIPOS DE FABRICACIÓN

Los cambios de fabricación podrán involucrar los equipos utilizados en el proceso de fabricación (variable de fabricación crítica). Si el fabricante desea utilizar equipos de fabricación que no son idénticos en todo a los equipos de fabricación originales utilizados en la solicitud aprobada, se deberá realizar estudios de validación apropiados para mostrar que los equipos nuevos son similares a los equipos originales. Para formas posológicas orales sólidas de liberación modificada, se deberá considerar si el cambio en los equipos de fabricación es crítico o no a la liberación del fármaco (variable de equipo crítica).

A. Cambio de nivel 1

1. Definición de nivel

Esta categoría comprende: 1) cambios de equipos no automatizados o no mecánicos a equipos automatizados o mecánicos para mover los ingredientes; y 2) cambios a equipos alternativos con el mismo diseño y principios operativos de una capacidad igual o distinta.

2. Documentación de las pruebas

a. Documentación química

Requisitos de liberación de la solicitud/el compendio para el producto. Notificación del cambio y presentación de registros de lotes realizados actualizados.

Estabilidad: Datos de estabilidad a largo plazo para el primer lote de producción referidos en el informe anual.

b. Documentación de disolución

Ninguna más allá de los requisitos de la solicitud/el compendio.

c. Documentación de bioequivalencia

Ninguna.

3. Documentación de presentación

Informe anual (toda la información, incluyendo datos de estabilidad a largo plazo).

B. Cambios de nivel 2

1. Definición de nivel

Cambio en los equipos a un diseño distinto y principios operativos distintos.

2. Documentación de las pruebas

a. Documentación química

Requisitos de liberación de la solicitud/el compendio para el producto. Notificación del cambio y presentación de registros de lotes realizados actualizados.

Estabilidad:

Cuerpo significativo de datos disponibles: Un lote con tres meses de datos de estabilidad acelerada referidos en un suplemento de aprobación previa y datos de estabilidad a largo plazo para los primeros tres lotes de producción referidos en un informe anual.

Cuerpo significativo de datos no disponibles: Tres lotes con tres meses de datos de estabilidad acelerada referidos en un suplemento de aprobación previa y datos de estabilidad a largo plazo para los tres primeros lotes de producción referidos en un informe anual.

b. Documentación de disolución

Liberación prolongada: Además de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio, se deberá obtener perfiles de disolución en puntos múltiples en tres medios adicionales, por ejemplo, en agua, HCl 0,1N y medios tampones USP a un pH de 4,5 y 6,8 para el producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios). Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo, 1, 2 y 4 horas, y después cada dos horas hasta que o se libere el 80% del fármaco del producto medicamentoso o se logre una asíntota. Se podrá usar un surfactante con justificación apropiada.

Liberación postergada: Además de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio, se deberá realizar pruebas de disolución en HCl 0,1N durante 2 horas (etapa ácida), seguidas por pruebas en medios tampones USP, en la gama de pH de 4,5-7,5 (etapa tampón) bajo condiciones de prueba estándares (solicitud/compendio) y dos velocidades de agitación adicionales usando un aparato de prueba de la solicitud/el compendio (tres condiciones de prueba adicionales). Si el aparato de prueba de la solicitud/el compendio es el método de cesto rotativo (Aparato 1), se podrá utilizar una velocidad de rotación de 50, 100 y 150 rpm, y si el aparato de prueba de la solicitud/el compendio es el método de paleta rotativa (Aparato 2), se podrá utilizar una velocidad de rotación de 50, 75 y 100 rpm. Se deberá obtener perfiles de disolución en puntos múltiples durante la etapa tampón de las pruebas. Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo, a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos (después del momento en el cual se coloca la forma posológica en el tampón) hasta que o se libere el 80% del fármaco del producto medicamentoso o se logre una asíntota. Se deberá realizar estas pruebas de disolución usando el producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o el lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios).

Todas las formas posológicas orales sólidas de liberación modificada: En presencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecida (6), sólo hace falta realizar las pruebas de disolución de la solicitud/el compendio (i.e., sólo hace falta presentar los datos de liberación *in vitro* por el método de correlación). Los perfiles de disolución del producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote

comercializado (el producto medicamentoso sin cambios) deberán ser similares. El patrocinador deberá aplicar pruebas estadísticas apropiadas con justificaciones (p.ej., la ecuación f_2) para comparar los perfiles de disolución (5). Son apropiadas las pruebas de similitud para los dos perfiles de disolución (i.e., para el producto medicamentoso sin cambios y el producto medicamentoso cambiado) obtenidos en cada medio individual.

c. Documentación de bioequivalencia

Ninguna.

3. Documentación de presentación

Suplemento de aprobación previa y justificación del cambio (toda la información incluyendo los datos de estabilidad acelerada); informe anual (datos de estabilidad a largo plazo).

VIII. CAMBIOS EN EL PROCESO DE FABRICACIÓN

Los cambios de fabricación podrán involucrar cambios en el proceso de fabricación en sí (variable de fabricación crítica). Si el fabricante desea utilizar un proceso de fabricación que no es idéntico en todo al proceso de fabricación original utilizado en la solicitud aprobada, se deberá realizar estudios de validación apropiados para mostrar que el nuevo proceso es similar al proceso original. Para formas posológicas orales sólidas de liberación modificada, se deberá considerar si el cambio en el proceso de fabricación es crítico o no a la liberación del fármaco (variable de proceso crítica). Para los fines de clasificación del nivel de cambio, se podrá considerar que un cambio de proceso sólo afecta un excipiente que controla la liberación cuando ambos tipos de excipientes (i.e., que no controlan y que controlan la liberación) están presentes en la operación unitaria sometida a cambio.

A. Cambio de nivel 1

1. Definición de nivel

Cambios en los procesos que involucran ajustes en las condiciones operativas de los equipos, como tiempos de mezcla y velocidades operativas, dentro de las gamas aprobadas de la solicitud, que afectan los excipientes que no controlan la liberación y/o que controlan la liberación. El patrocinador deberá proporcionar justificación apropiada por aseverar que un excipiente no controla la liberación o que controla la liberación en la formulación de la forma posológica oral sólida de liberación modificada.

2. Documentación de las pruebas

a. Documentación química

Ninguna más allá de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio para el producto. Notificación del cambio y presentación de los registros de los lotes realizados actualizados.

b. Documentación de disolución

Ninguna más allá de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio.

c. Documentación de bioequivalencia.

Ninguna.

3. Documentación de presentación

Informe anual.

B. Cambios de nivel 2

1. Definición de nivel

Esta categoría incluye cambios en los procesos que involucran ajustes en las condiciones operativas de los equipos, como tiempos de mezcla y velocidades operativas, fuera de las gamas originales aprobadas en la solicitud.

2. Documentación de las pruebas

a. Documentación química

Requisitos de liberación de la solicitud/el compendio para el producto. Notificación del cambio y presentación de registros de lotes realizados actualizados.

Estabilidad: Un lote con tres meses de datos de estabilidad acelerada referidos en un suplemento de Cambios Bajo Realización y datos de estabilidad a largo plazo del primer lote de producción referidos en un informe anual.

b. Documentación de disolución

Liberación prolongada: Además de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio, se deberá obtener perfiles de disolución en puntos múltiples en tres medios adicionales, por ejemplo, en agua, HCl 0,1N y medios tampones USP a un pH de 4,5 y 6,8 para el producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios). Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo, 1, 2 y 4 horas, y después cada dos horas hasta que o se libere el 80% del fármaco del producto medicamentoso o se logre una asíntota. Se podrá usar un surfactante con justificación apropiada.

Liberación postergada: Además de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio, se deberá realizar pruebas de disolución en HCl 0,1N durante 2 horas (etapa ácida), seguidas por pruebas en medios tampones USP, en la gama de pH de 4,5-7,5 (etapa tampón) bajo condiciones de prueba estándares (solicitud/compendio) y dos velocidades de agitación adicionales usando un aparato de prueba de la solicitud/el compendio (tres condiciones de prueba adicionales). Si el aparato de prueba de la solicitud/el compendio es el método de cesto rotativo (Aparato 1), se podrá utilizar una velocidad de rotación de 50, 100 y 150 rpm, y si el aparato de prueba de la solicitud/el compendio es el método de paleta rotativa (Aparato 2), se podrá utilizar una velocidad de rotación de 50, 75 y 100 rpm. Se deberá obtener perfiles de disolución en puntos múltiples durante la etapa tampón de las pruebas. Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo, a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos (después del momento en el cual se coloca la forma posológica en el tampón) hasta que o se libere el 80% del fármaco del producto medicamentoso o se logre una asíntota. Se deberá realizar estas pruebas de disolución usando el producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o el lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios).

Todas las formas posológicas orales sólidas de liberación modificada: En presencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecida (6), sólo hace falta realizar las pruebas de disolución de la solicitud/el compendio (i.e., sólo hace falta presentar los datos de liberación *in vitro* por el método de correlación). Los perfiles de disolución del producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (el producto medicamentoso sin cambios) deberán ser similares. El patrocinador deberá aplicar pruebas estadísticas apropiadas con justificaciones (p.ej., la ecuación f2) para comparar los perfiles de disolución (5). Son apropiadas las pruebas de similitud para los dos perfiles de disolución (i.e., para el producto medicamentoso sin cambios y el producto medicamentoso cambiado) obtenidos en cada medio individual.

c. Documentación de bioequivalencia

Ninguna.

3. Documentación de presentación

Suplemento de Cambios Bajo Realización (toda la información, incluyendo datos de estabilidad acelerada); informe anual (datos de estabilidad a largo plazo).

C. Cambio de nivel 3

1. Definición de nivel

Esta categoría incluye cambios en el tipo de proceso utilizado en la fabricación del producto, como el cambio del granulado húmedo a la compresión directa del polvo seco.

2. Documentación de las pruebas

a. Documentación química

Requisitos de liberación de la solicitud/el compendio del producto. Notificación del cambio y presentación de los registros de lotes realizados actualizados.

Estabilidad: Tres lotes con tres meses de datos de estabilidad acelerada referidos en un suplemento de aprobación previa y datos de estabilidad a largo plazo para los primeros tres lotes de producción referidos en el informe anual.

b. Documentación de disolución

Liberación prolongada: Además de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio, se deberá obtener un perfil de disolución en puntos múltiples para el producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios). Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo 1, 2, 4, y después cada dos horas hasta que o se libere el 80% del fármaco del producto medicamentoso o se logre una asíntota.

Liberación postergada: Además de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio, se deberá obtener un perfil de disolución en puntos múltiples obtenido durante la etapa tampón de las pruebas usando las condiciones de prueba de la solicitud/el compendio para el producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios). Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo, a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos (después del momento en que se coloca la forma posológica en el tampón) hasta que o se libere el 80% del fármaco del producto medicamentoso o se logre una asíntota.

c. Documentación de bioequivalencia

Un estudio de bioequivalencia con monodosis (3). Se podrá otorgar una exención para el estudio de bioequivalencia en presencia de una correlación *in vivo/in vitro* establecida (6).

3. Documentación de presentación

Suplemento de aprobación previa (toda la información, incluyendo datos de estabilidad acelerada); informe anual (datos de estabilidad a largo plazo).

GLOSARIO DE TÉRMINOS

Se proporcionan los siguientes términos y sus definiciones (9) para ayudar al lector en el uso de este documento guía.

Lote: Una cantidad específica de un fármaco u otro material producido según una sola orden de fabricación durante el mismo ciclo de fabricación que pretende tener carácter y calidad uniformes, dentro de límites especificados [21 CFR 210.3(b)(2)].

Fórmula del lote (composición): Una lista completa de los ingredientes y las cantidades a usarse para la fabricación de un lote representativo del producto medicamentoso. Todos los ingredientes deberán incluirse en la fórmula del lote, sin importar si permanecen o no en el producto acabado (1).

Lote biológico: El lote del producto medicamentoso formulado para los fines de la evaluación farmacocinética en un estudio de biodisponibilidad/bioequivalencia. Para una forma oral sólida de liberación modificada, este lote deberá ser un 10% o más mayor que el lote de producción comercial propuesto, o tener por lo menos 100.000 unidades, según cuál sea mayor.

Estudios de bioequivalencia para un producto medicamentoso de liberación modificada: Remitirse a la Guía de OGD (3). El estudio de bioequivalencia deberá realizarse usando el producto medicamentoso nombrado como referencia (RLD) y/o el producto medicamentoso innovador como referencia, y el producto de prueba deberá ser el producto (genérico o innovador) que ha sido sometido a un cambio posterior a la aprobación.

Predio contiguo: Un sitio continuo o sin interrupciones o un conjunto de edificios en cuadras urbanas adyacentes.

Variable de equipo crítica: Un diseño, principio operativo o automatización de equipo específico que puede afectar una variable de rendimiento específica que es crítica para el rendimiento final y predecible de la forma posológica y su fármaco.

Variable de fabricación crítica: Incluye aquellos materiales (variable de composición crítica), métodos, equipos y procesos que afectan en forma significativa la liberación del fármaco de la formulación (p.ej., espesor de revestimiento, tamaño de partícula, forma cristalina, tipo de excipiente, concentraciones y distribución, y dureza del comprimido).

Variable de procesamiento crítica: Un paso, proceso unitario o condición de un proceso unitario específico que puede afectar una variable de rendimiento específica crítica para el rendimiento final y predecible de la forma posológica y su fármaco.

Liberación postergada: Liberación de un fármaco (o fármacos) en un momento distinto al que sigue inmediatamente a la administración oral.

Pruebas de disolución: Liberación prolongada: Se deberá realizar pruebas de disolución en 12 unidades posológicas individuales para el producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios). El potencial de dependencia de pH de la liberación del fármaco de un producto medicamentoso de liberación modificada es bien conocido. Se deberá obtener perfiles de disolución múltiples usando un medio y una velocidad de agitación discriminadores. Se podrá usar un surfactante con justificación apropiada. Se deberá incluir tiempos

de muestreo tempranos de 1, 2 y 4 horas en el programa de muestro para proporcionar seguridad contra la liberación prematura del fármaco (vaciado posológico) de la formulación. Se deberá justificar tiempos de muestreo distintos para prevenir la liberación prematura del fármaco. Véase la actual USP 23 NF 18, secciones <711> y <724>, para los requisitos generales de disolución. Las condiciones generales de disolución a seguirse se muestran a continuación:

1. Aparato: USP 23 Aparato 1 (cesto rotativo)
USP 23 Aparato 2 (paleta rotativa)
USP 23 Aparato 3 (cilindro recíproco)*
USP 23 Aparato 4 (célula de flujo continuo)*
USP 23 Aparato 7 (disco recíproco)*
2. Velocidad de rotación : 50, 100 y 150 rpm (cesto)
50, 75 y 100 rpm (paleta)
3. Temperatura: 37±0,5EC
4. Unidades a probarse: 12
5. Volumen de disolución: 500-1000 mL
6. Medio de disolución: Medios acuosos de diversos pH.
 7. Programa de muestreo: Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo, 1, 2 y 4 horas, y después cada dos horas hasta que o se libera el 80% del fármaco o se logra una asíntota.
8. Tolerancias: Según lo establecido.
 9. Uniformidad de contenido: Se deberá realizar pruebas de uniformidad de contenido del lote del producto propuesto según lo descrito en USP 23.

*Las susodichas condiciones para las pruebas de disolución deberán modificarse de manera correspondiente al usarse USP 23 Aparato 3 (cilindro recíproco), USP 23 Aparato 4 (célula de flujo continuo) o USP 23 Aparato 7 (disco recíproco).

Liberación postergada: Para productos medicamentosos revestidos entéricos, se deberá seguir los procedimientos de liberación del fármaco descritos en USP 23 NF 18, secciones <711> y <724>. Cuando la guía se refiere a pruebas de disolución además de los requisitos de liberación de la solicitud/el compendio, hay que realizar la prueba de disolución en HCl 0,1N durante 2 horas (etapa ácida) seguida por pruebas en medios tampones USP, en la gama de pH de 4,5 -7,5 (etapa tampón) bajo condiciones de prueba estándares (solicitud/compendio) y velocidades de agitación aumentadas usando el aparato de prueba de la solicitud/el compendio. Para el método de cesto rotativo (Aparato 1), se podrá usar una velocidad de rotación de 50, 100 y 150 rpm, y para el método de paleta rotativa (Aparato 2), se podrá estudiar una velocidad de rotación de 50, 75 y 100 rpm. Se deberá obtener perfiles de disolución en puntos múltiples durante la etapa tampón de las pruebas. Se deberá realizar un muestreo adecuado, por ejemplo, a los 15, 30, 45, 60 y 120 minutos (después del momento en el cual se coloca la forma posológica en el tampón) hasta que o se libere el 80% del fármaco o se logre una asíntota. Estas pruebas de disolución deberán realizarse usando el producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios).

Producto medicamentoso: Un producto medicamentoso es una forma posológica terminada (p.ej., comprimido y cápsula) que contiene una sustancia medicamentosa, por lo general, aunque no necesariamente, en asociación con un ingrediente adicional o más [21 CFR 314.3(b)]. Una forma posológica oral sólida incluye, sin limitarse a ellos, comprimidos, comprimidos masticables, comprimidos revestidos entéricos, cápsulas, comprimidos ovalados, cuentas encapsuladas y cápsulas de gel.

Sustancia medicamentosa: Un ingrediente activo cuyo propósito es proveer actividad farmacológica u otro efecto directo en el diagnóstico, la cura, el alivio, el tratamiento o la prevención de una enfermedad, o afectar la estructura de cualquier función del cuerpo humano, pero no incluye los intermedios utilizados en la síntesis de tal ingrediente [21 CFR 314.3(b)].

Revestimiento entérico: Su propósito es demorar la liberación del fármaco (o fármacos) hasta que la forma posológica haya pasado por el estómago. Los productos revestidos entéricos son formas posológicas de liberación postergada.

Equipos: Equipos automatizados o no automatizados, mecánicos o no mecánicos, utilizados para fabricar el producto medicamentoso, incluyendo los equipos utilizados para empaquetar el producto medicamentoso.

Liberación prolongada: Los productos de liberación prolongada están formulados para que el fármaco esté disponible a lo largo de un período prolongado después de su ingestión. Esto permite una reducción en la frecuencia posológica en comparación con un fármaco presentado en forma posológica convencional (p.ej., como solución o una forma posológica de liberación inmediata).

Formulación: Un listado de los ingredientes y la composición de la forma posológica.

Liberación inmediata: Permite que el fármaco se disuelva en el contenido gastrointestinal, sin ninguna intención de postergar o prolongar la disolución o absorción del fármaco.

Comparación de perfiles de disolución *in vitro*: Método Independiente de Modelos Usando Factor de Similitud: Se puede comparar los perfiles de disolución usando la siguiente ecuación que define un factor de similitud (f_2):

$$f_2 = 50 \log \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n \left(\frac{R_t - T_t}{R_t} \right)^2 \right] - 0,5 \times 100 \right\}$$

donde LOG = logaritmo de base 10, n = número de puntos temporales de muestreo, 3 = suma de todos los puntos temporales, R_t = disolución en el punto t de la referencia (producto medicamentoso sin cambios, i.e., lote anterior al cambio), T_t = disolución en el punto temporal t de la prueba (producto medicamentoso cambiado, i.e., lote posterior al cambio) (5 y 8).

Para la comparación de perfiles de disolución en puntos múltiples obtenidos en medios múltiples, se deberá realizar pruebas de similitud usando perfiles de disolución por pares (i.e., para el producto sin cambios y cambiado) obtenidos en cada medio individual. Se recomienda usar sólo un punto más allá de la meseta de perfiles para calcular el valor f_2 . No se deberá realizar una corrección por un tiempo de retardo antes de las pruebas de similitud sin justificación.

Un valor f_2 entre 50 y 100 sugiere que los dos perfiles de disolución son similares. Además, la diferencia media en cualquier punto temporal de muestreo de disolución no deberá ser de más del 15% entre los perfiles de disolución del producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios). Una referencia apropiada para esta comparación debería representar un perfil de disolución medio derivado de por lo menos tres lotes recientes consecutivos del producto medicamentoso sin cambios (lote biológico o lote comercializado). Por último, los datos de disolución obtenidos bajo las condiciones de prueba de disolución de la solicitud/el compendio (medios, agitación, etc.), tanto para el producto medicamentoso cambiado y el lote biológico o lote comercializado (producto medicamentoso sin cambios), deberán estar dentro de las especificaciones de la solicitud/el compendio.

Un valor f_2 menor de 50 no indica necesariamente falta de similitud. Si el patrocinador opina que las diferencias observadas en relación con este cálculo de f_2 son típicas para el producto medicamentoso involucrado en esta situación de SUPAC, se puede presentar la justificación apropiada, pero sólo como parte de un suplemento de aprobación previa. Esta justificación deberá incluir datos adicionales para respaldar el reclamo de similitud, así como análisis estadísticos de respaldo (p.ej., un análisis de intervalo de confianza del 90%). Si esta justificación no se considera aceptable, se deberá determinar el posible efecto del cambio propuesto en las diferencias en disolución en la biodisponibilidad.

También se puede comparar los perfiles de disolución usando otros métodos independientes de modelos o dependientes de modelos (5).

Correlación *in vitro/in vivo*: Un modelo matemático predictivo que describe la relación entre una propiedad *in vitro* de una forma posológica oral (por lo general la velocidad o la medida de la disolución o liberación del fármaco) y una respuesta relevante *in vivo* (p.ej., concentración del fármaco en el plasma o cantidad de fármaco absorbido).

Para formas posológicas de liberación modificada, 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. En presencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecida (6), sólo hace falta realizar las pruebas de disolución de la solicitud/el compendio. Además, se puede usar una correlación *in vitro/in vivo* establecida para cualquier nivel de cambio descrito en esta guía.

Justificación: Informes que contienen los datos científicos y la opinión profesional experta para corroborar las decisiones.

Lote: Un lote o una parte identificada específica de un lote, de carácter y calidad uniformes dentro de límites especificados o, en el caso de un producto medicamentoso producido por un proceso continuo, una cantidad identificada específica producida en una unidad de tiempo o cantidad de modo que se asegure carácter y calidad uniformes dentro de límites especificados (21 CFR 210.3(b)(10)).

Formas posológicas de liberación modificada: Formas posológicas cuyas características de liberación del fármaco para tiempo, curso y/o ubicación se escogen para lograr objetivos terapéuticos o de conveniencia no ofrecidos por las formas posológicas convencionales como una solución o una forma posológica de liberación inmediata. Las formas posológicas orales sólidas de liberación modificada incluyen productos medicamentosos de liberación tanto postergada como prolongada.

Excipiente que no controla la liberación (variable de composición no crítica): Un excipiente en la forma posológica final cuya función primaria no incluye modificar la duración de la liberación de la sustancia medicamentosa activa de la forma posológica.

Principios operativos: Reglas o conceptos que gobiernan la operación del sistema.

Escala piloto: La fabricación ya sea de una sustancia medicamentosa o un producto medicamentoso por medio de un procedimiento plenamente representativo que simula el utilizado para la escala de fabricación real. Para formas posológicas orales sólidas, por lo general se considera, como mínimo, que esto es la décima parte de la producción completa, o 100.000 comprimidos o cápsulas, según cuál sea más grande (4).

Proceso: Una serie de operaciones, acciones y/o controles usados para fabricar un producto medicamentoso.

Gamas: La medida en la cual o los límites entre los cuales existe una variación aceptable.

Excipiente que controla la liberación (variable de composición crítica): Un excipiente en la forma posológica final cuya función primaria es modificar la duración de la liberación de la sustancia medicamentosa activa de la forma posológica.

Mecanismo de liberación: El proceso por el cual se libera la sustancia medicamentosa de la forma posológica. Típicamente, la definición contiene la fuente de energía o describe gráficamente la manera en que se libera el fármaco.

Representativo: Que corresponde a o reemplaza otra especie o algo similar; que ejemplifica un grupo o tipo; típico.

Igual: Acorde en tipo, cantidad; sin cambiar en carácter o condición.

Inspección de Buenas Prácticas Manufactureras actuales (cGMP) satisfactoria: Una inspección de cGMP satisfactoria es aquella en la cual (1) no se halló ninguna condición o práctica censurable o (2) se hallaron condiciones censurables pero se permite que la empresa tome las medidas correctivas voluntariamente y las condiciones censurables no justifican medidas administrativas o reglamentarias adicionales.

Aumento en escala: El proceso de aumentar el tamaño del lote.

Reducción en escala: El proceso de reducir el tamaño del lote.

Cuerpo significativo de información:

- Formas posológicas orales sólidas de liberación inmediata: Es probable que exista un cuerpo significativo de información acerca de la estabilidad del producto medicamentoso tras cinco años de experiencia comercial para entidades moleculares nuevas, o tres años de experiencia comercial para formas posológicas nuevas.
- Formas posológicas orales sólidas de liberación modificada: Para las "Formas Posológicas Orales Sólidas de Liberación Modificada", un cuerpo significativo de información deberá incluir un cuerpo de información específica al producto. Es probable que este cuerpo de información específica al producto exista después de cinco años de experiencia comercial para el producto medicamentoso oral sólido de liberación modificada original, o tres años de experiencia comercial para cualquier producto medicamentoso oral sólido de liberación modificada posterior que utiliza un mecanismo de liberación del fármaco similar.

Similar: Con un parecido general.

Calidad técnica: Las calidades técnicas de los excipientes pueden variar en (1) especificaciones y/o función, (2) impurezas y (3) perfiles de impureza.

Validación: Establecimiento mediante evidencia documentada de un alto grado de seguridad de que un proceso específico producirá en forma constante un producto que cumpla sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados. Un proceso de fabricación validado es uno cuyo cumplimiento de lo que propone o representa hacer está comprobado. La evidencia de validación se obtiene mediante la recolección y evaluación de datos, preferentemente desde la fase de desarrollo del proceso hasta la fase de producción inclusive. La validación necesariamente incluye la

calificación del proceso (la calificación de materiales, equipos, sistemas, edificios y personal), pero también incluye el control de todos los procesos para lotes o ciclos repetidos.

IX. REFERENCIAS

1. FDA, //insert//
["Guía para presentar documentación para la fabricación y controles de productos medicamentosos"], febrero de 1987.

2. FDA, //insert//
["Política interina de excepciones a los requisitos de tamaño de lote y condiciones de producción para productos medicamentosos de forma posológica oral, sólida y no antibiótica como respaldo de ANDA propuestas"], Guía de políticas y procedimientos #22-90, 13 de septiembre de 1990.
Oficina de Fármacos Genéricos, CDER, 13 de septiembre de 1990.]

3. FDA, //insert//
[Pruebas de bioequivalencia *in vivo* y disolución *in vitro* de formas posológicas orales de liberación prolongada (controlada), septiembre de 1993.]

4. FDA, //insert//
[Pruebas de estabilidad para sustancias y productos medicamentosos nuevos; Guía de ICH, Registro Federal, septiembre de 1994.]

5. FDA, //insert//
[Guía para pruebas de disolución de productos orales sólidos de liberación inmediata, 1997.]

6. FDA, //insert//
[Guía para el desarrollo, la evaluación y la aplicación de correlaciones *in vitro/in vivo* para formas posológicas orales sólidas de liberación prolongada, 1997.]

7. //insert//
[Resumen del Contrato de Investigación Manufacturera de la FDA/Universidad de Maryland.]

8. Moore, J.W. y H.H. Flanner, //insert//
["Comparación matemática de perfiles de disolución", *Pharmaceutical Technology*, 6:64-74, 1996.]

9. Skelly, J.P., et al., //insert//
["Informe de taller: Aumento en escala de formas posológicas sólidas orales de liberación inmediata"], *Pharmaceutical Research*, 10 (2): 1800-1805, 1993.

COMPOSICIÓN Y COMPONENTES QUE NO CONTROLAN LA LIBERACIÓN EN FORMAS POSOLÓGICAS ORALES SÓLIDAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Nivel	Clasificación	Gama terapéutica	Documentación de las pruebas	Documentación de presentación
I	-Supresión completa o parcial de color/sabor -Cambio en tintas, impresiones -Gammas de excipientes hasta SUPAC-IR Nivel 1 -Ningún otro cambio	Todos los fármacos	-Estabilidad -Requisitos de la solicitud/el compendio -Ningún estudio biológico	-Informe annual
II	-Cambio en calidad técnica y/o especificaciones	Todos los fármacos	-Notificación y registro de lote actualizado -Estabilidad	-Suplemento de aprobación previa

	-Gamas de excipientes mayores que SUPAC-IR Nivel 1 pero menores que Nivel 2 -Ningún otro cambio		-Requisitos de la solicitud/el compendio más perfiles de disolución en puntos múltiples en tres medios adicionales (p.ej., agua, HCl 0,1N y medios tampones USP a un pH de 4,5 y 6,8) hasta que se libere \$80% del fármaco o se logre una asíntota ¹ -Aplicar una prueba estadística (prueba F2) para comparar perfiles de disolución ² -Ningún estudio biológico	
III	-Gamas de excipientes mayores que SUPAC-IR Nivel 2	Todos los fármacos	Registro de lote actualizado Estabilidad Requisitos de la solicitud/el compendio (perfiles) Estudio biológico o IVIVC ¹	-Suplemento de aprobación previa

1 En presencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecido, sólo hace falta realizar las pruebas de disolución de la solicitud/el compendio.

2 En ausencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecida.

COMPOSICIÓN Y COMPONENTES QUE CONTROLA LA LIBERACIÓN EN FORMAS POSOLÓGICAS ORALES SÓLIDAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Nivel	Clasificación	Gama terapéutica	Documentación de las pruebas	Documentación de presentación
I	-Cambio de #5% p/p basado en el contenido total de excipientes que controlan la liberación (p.ej., polímero/plastificante de liberación controlada) -Ningún otro cambio	Todos los fármacos	-Estabilidad -Requisitos de la solicitud/el compendio -Ningún estudio biológico	-Informe anual
II	-Cambio en calidad técnica y/o especificaciones -Cambio de #10% p/p basado en el contenido total de excipientes que controlan la liberación (p.ej., polímero/plastificante de liberación controlada) -Ningún otro cambio	No angosta	-Notificación y registro de lote actualizado -Estabilidad -Requisitos de la solicitud/el compendio más perfiles de disolución en puntos múltiples en tres medios adicionales (p.ej., agua, HCl 0,1N y medios tampones USP a un pH de 4,5 y 6,8) hasta que se libera \$80% del fármaco o se logra una asíntota ¹ -Aplicar una prueba estadística (prueba F2) para comparar perfiles de disolución ² -Ningún estudio biológico	-Suplemento de aprobación previa
		Angosta	-Registro de lote actualizado	-Suplemento de

			-Estabilidad	aprobación previa
			-Requisitos (perfiles) de la solicitud/el compendio	
			-Estudio biológico o IVIVC1	
III	-Cambio de >10% p/p basado en el contenido total de excipientes que controlan la liberación (p.ej., polímero/plastificante de liberación controlada)	Todos los fármacos	-Registro de lote actualizado -Estabilidad -Requisitos (perfiles) de la solicitud/el compendio -Estudio biológico o IVIVC1	-Suplemento de aprobación previa

1 En presencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecido, sólo hace falta realizar las pruebas de disolución de la solicitud/el compendio.

2 En ausencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecida.

CAMBIO DE SITIO PARA FORMAS POSOLÓGICAS ORALES SÓLIDAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Nivel	Clasificación	Gama terapéutica	Documentación de las pruebas	Documentación de presentación
I	-Establecimiento único -Personal común -Ningún otro cambio	Todos los fármacos	-Requisitos de la solicitud/el compendio -Ningún estudio biológico	-Informe anual
II	-Mismo predio contiguo -Personal común -Ningún otro cambio	Todos los fármacos	-Identificación y descripción del cambio de sitio y registro de lote actualizado -Notificación de cambio de sitio -Estabilidad -Requisitos de la solicitud/el compendio más perfiles de disolución en puntos múltiples en tres medios adicionales (p.ej., agua, HCl 0,1N y medios tampones USP a un pH de 4,5 y 6,8) hasta que se libera 80% del fármaco o se logra una asíntota ¹ -Aplicar una prueba estadística (prueba F ₂) para comparar perfiles de disolución ² -Ningún estudio biológico	-Suplemento de Cambios Bajo Realización
III	-Predio distinto -Personal distinto	Todos los fármacos	-Notificación de cambio de sitio -Registro de lote actualizado -Estabilidad -Requisitos (perfiles) de la solicitud/el compendio -Estudio biológico o IVIVC1	-Suplemento de aprobación previa

1 En presencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecido, sólo hace falta realizar las pruebas de disolución de la solicitud/el compendio.

2 En ausencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecida.

CAMBIOS EN ESCALA PARA FORMAS POSOLÓGICAS ORALES SÓLIDAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Nivel	Clasificación	Cambios	Documentación de las pruebas	Documentación de presentación
I	-Aumento en escala de lotes biológicos o lotes clínicos fundamentales -Ningún otro cambio	#10X (todos los fármacos)	-Registro de lote actualizado -Estabilidad -Requisitos de la solicitud/el compendio -Ningún estudio biológico	-Informe anual
II	-Aumento en escala de lotes biológicos o lotes clínicos fundamentales -Ningún otro cambio	>10X (todos los fármacos)	-Registro de lote actualizado -Estabilidad -Requisitos de la solicitud/el compendio más perfiles de disolución en puntos múltiples en tres medios adicionales (p.ej., agua, HCl 0,1N y medios tampones USP a un pH de 4,5 y 6,8) hasta que se libera 80% del fármaco o se logra una asíntota ¹ -Aplicar una prueba estadística (prueba F2) para comparar perfiles de disolución ² -Ningún estudio biológico	-Suplemento de Cambios Bajo Realización

1 En presencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecido, sólo hace falta realizar las pruebas de disolución de la solicitud/el compendio.

2 En ausencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecida.

FABRICACIÓN - EQUIPOS EN FORMAS POSOLÓGICAS ORALES SÓLIDAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Nivel	Clasificación	Cambios	Documentación de las pruebas	Documentación de presentación
I	-Cambios en equipos -Ningún otro cambio (Todos los fármacos)	-Equipo alternativo del mismo diseño y principio -Equipo automatizado	-Registro de lote actualizado -Estabilidad -Requisitos de la solicitud/el compendio -Ningún estudio biológico	-Informe anual
II	-Cambios en equipos -Ningún otro cambio (Todos los fármacos)	-Cambio a un equipo de diseño y principio operativo distintos	-Registro de lote actualizado -Estabilidad -Requisitos de la solicitud/el compendio más perfiles de disolución en puntos múltiples en tres medios adicionales (p.ej., agua, HCl 0,1N y medios tampones	-Suplemento de aprobación previa

USP a un pH de 4,5 y 6,8) hasta que se libera \$80% del fármaco o se logra una asíntota¹

-Aplicar una prueba estadística (prueba F2) para comparar perfiles de disolución²

-Ningún estudio biológico

1 En presencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecido, sólo hace falta realizar las pruebas de disolución de la solicitud/el compendio.

2 En ausencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecida.

FABRICACIÓN - PROCESO EN FORMAS POSOLÓGICAS ORALES SÓLIDAS DE LIBERACIÓN PROLONGADA

Nivel	Clasificación	Cambios	Documentación de las pruebas	Documentación de presentación
I	-Cambios de proceso que afectan los excipientes que no controlan la liberación y/o los excipientes que controlan la liberación -Ningún otro cambio	-Ajustes de condiciones operativos en los equipos (p.ej., tiempos de mezcla, velocidades operativas, etc.) -Dentro de las gamas aprobadas en la solicitud	-Registro de lote actualizado -Requisitos de la solicitud/el compendio -Ningún estudio biológico	-Informe anual
II	-Cambios de proceso que afectan los excipientes que no controlan la liberación y/o los excipientes que controlan la liberación -Ningún otro cambio	-Ajustes de condiciones operativos en los equipos (p.ej., tiempos de mezcla, velocidades operativas, etc.) -Más allá de las gamas aprobadas en la solicitud	-Registro de lote actualizado -Estabilidad -Requisitos de la solicitud/el compendio más perfiles de disolución en puntos múltiples en tres medios adicionales (p.ej., agua, HCl 0,1N y medios tampones USP a un pH de 4,5 y 6,8) hasta que se libera \$80% del fármaco o se logra una asíntota ¹ -Aplicar una prueba estadística (prueba F2) para comparar perfiles de disolución ²	-Suplemento de Cambios Bajo Realización
III	-Cambios de proceso que afectan los excipientes que no controlan la liberación y/o los excipientes que controlan la liberación	-Cambio en el tipo de proceso usado (p.ej., de granulado húmedo a compresión directa)	-Ningún estudio biológico -Registro de lote actualizado -Estabilidad -Requisitos (perfiles) de la solicitud/el compendio -Estudio biológico o IVIVC1	-Suplemento de aprobación previa

1 En presencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecido, sólo hace falta realizar las pruebas de disolución de la solicitud/el compendio.

2 En ausencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecida.

COMPOSICIÓN Y COMPONENTES QUE NO CONTROLAN LA LIBERACIÓN EN FORMAS POSOLÓGICAS ORALES SÓLIDAS DE LIBERACIÓN POSTERGADA

Nivel	Clasificación	Gama terapéutica	Documentación de las pruebas	Documentación de presentación
I	-Supresión completa o parcial de color/sabor -Cambio en tintas, impresiones -Gamas de excipientes hasta SUPAC-IR Nivel 1 -Ningún otro cambio	Todos los fármacos	-Estabilidad -Requisitos de la solicitud/el compendio -Ningún estudio biológico	-Informe anual
II	-Cambio en calidad técnica y/o especificaciones -Gamas de excipientes mayores que SUPAC-IR Nivel 1 pero menores que Nivel 2 -Ningún otro cambio	Todos los fármacos	-Notificación y registro de lote actualizado -Estabilidad -Requisitos de la solicitud/el compendio más perfiles de disolución en puntos múltiples en pruebas adicionales en la etapa tampón (p.ej., medios tampones USP a un pH de 4,5-7,5) bajo condiciones estándares y de agitación aumentada hasta que se libere 80% del fármaco o se logre una asíntota ¹ -Aplicar una prueba estadística (prueba F2) para comparar perfiles de disolución ² -Ningún estudio biológico	-Suplemento de aprobación previa
III	-Gamas de excipientes mayores que SUPAC-IR Nivel 2	Todos los fármacos	-Registro de lote actualizado -Estabilidad -Requisitos (perfiles) de la solicitud/el compendio -Estudio biológico o IVIVC ¹	-Suplemento de aprobación previa

1 En presencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecido, sólo hace falta realizar las pruebas de disolución de la solicitud/el compendio.

2 En ausencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecida.

COMPOSICIÓN Y COMPONENTES QUE CONTROLAN LA LIBERACIÓN EN FORMAS POSOLÓGICAS ORALES SÓLIDAS DE LIBERACIÓN POSTERGADA

Nivel	Clasificación	Gama terapéutica	Documentación de presentación
-------	---------------	------------------	-------------------------------

Documentación de las pruebas				
I	-Cambio de #5% p/p basado en el contenido total de excipientes que controlan la liberación (p.ej., polímero/plastificante de liberación controlada) -Ningún otro cambio	Todos los fármacos	-Estabilidad -Requisitos de la solicitud/el compendio -Ningún estudio biológico	-Informe anual
II	-Cambio en calidad técnica y/o especificaciones -Cambio de #10% p/p basado en el contenido total de excipientes que controlan la liberación (p.ej., polímero/plastificante de liberación controlada) -Ningún otro cambio	No angosta	-Notificación y registro de lote actualizado -Estabilidad -Requisitos de la solicitud/el compendio más perfiles de disolución en puntos múltiples en pruebas adicionales en la etapa tampón (p.ej., medios tampones USP a un pH de 4,5-7,5) bajo condiciones estándares y de agitación aumentada hasta que se libera 80% del fármaco o se logra una asíntota ¹ -Aplicar una prueba estadística (prueba F2) para comparar perfiles de disolución ² -Ningún estudio biológico	-Suplemento de aprobación previa
		Angosta	-Registro de lote actualizado -Estabilidad -Requisitos (perfiles) de la solicitud/el compendio -Estudio biológico o IVIVC1	-Suplemento de aprobación previa
III	-Cambio de >10% p/p basado en el contenido total de excipientes que controlan la liberación (p.ej., polímero/plastificante de liberación controlada)	Todos los fármacos	-Registro de lote actualizado y estabilidad -Requisitos (perfiles) de la solicitud/el compendio -Estudio biológico o IVIVC1	-Suplemento de aprobación previa

1 En presencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecido, sólo hace falta realizar las pruebas de disolución de la solicitud/el compendio.

2 En ausencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecida.

CAMBIO DE SITIO PARA FORMAS POSOLÓGICAS ORALES SÓLIDAS DE LIBERACIÓN POSTERGADA

Nivel	Clasificación	Gama terapéutica	Documentación de las pruebas	Documentación de presentación
I	-Establecimiento único -Personal común -Ningún otro cambio	Todos los fármacos	-Requisitos de la solicitud/el compendio -Ningún estudio biológico	-Informe anual -Suplemento de

II	-Mismo predio contiguo -Personal común -Ningún otro cambio	Todos los fármacos	-Identificación y descripción del cambio de sitio y registro de lote actualizado -Notificación de cambio de sitio -Estabilidad -Requisitos de la solicitud/el compendio más perfiles de disolución en puntos múltiples pruebas adicionales en la etapa tampón (p.ej., medios tampones USP a un pH de 4,5-7,5) bajo condiciones estándares y de agitación aumentada en hasta que se libera \$80% del fármaco o se logra una asíntota ¹ -Aplicar una prueba estadística (prueba F2) para comparar perfiles de disolución ² -Ningún estudio biológico	Cambios Bajo Realización
III	-Predio distinto -Personal distinto	Todos los fármacos	-Notificación de cambio de sitio -Registro de lote actualizado -Estabilidad -Requisitos (perfiles) de la solicitud/el compendio -Estudio biológico o IVIVC1	-Suplemento de aprobación previa

1 En presencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecido, sólo hace falta realizar las pruebas de disolución de la solicitud/el compendio.

2 En ausencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecida.

CAMBIOS EN ESCALA PARA FORMAS POSOLÓGICAS ORALES SÓLIDAS DE LIBERACIÓN POSTERGADA

Nivel	Clasificación	Cambio	Documentación de las pruebas	Documentación de presentación
I	-Aumento en escala de lotes biológicos o lotes clínicos fundamentales -Ningún otro cambio	#10X (todos los fármacos)	-Registro de lote actualizado -Estabilidad -Requisitos de la solicitud/el compendio -Ningún estudio biológico	-Informe anual
II	-Aumento en escala de lotes biológicos o lotes clínicos fundamentales -Ningún otro cambio	>10X (todos los fármacos)	-Registro de lote actualizado -Estabilidad -Requisitos de la solicitud/el compendio más perfiles de disolución en puntos múltiples en pruebas adicionales en la etapa tampón (p.ej., medios tampones USP a un pH de 4,5-7,5) bajo condiciones estándares y de agitación aumentada	-Suplemento de Cambios Bajo Realización

hasta que se libera \$80% del fármaco o se logra una asíntota¹

-Aplicar una prueba estadística (prueba F2) para comparar perfiles de disolución²

-Ningún estudio biológico

1 En presencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecido, sólo hace falta realizar las pruebas de disolución de la solicitud/el compendio.

2 En ausencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecida.

FABRICACIÓN - EQUIPOS EN FORMAS POSOLÓGICAS ORALES SÓLIDAS DE LIBERACIÓN POSTERGADA

Nivel	Clasificación	Cambio	Documentación de las pruebas	Documentación de presentación
I	-Cambios en equipos -Ningún otro cambio (Todos los fármacos)	-Equipo alternativo del mismo diseño y principio -Equipo automatizado	-Registro de lote actualizado -Estabilidad -Requisitos de la solicitud/el compendio -Ningún estudio biológico	Informe anual
II	-Cambios en equipos -Ningún otro cambio (Todos los fármacos)	-Cambio a un equipo de diseño y principio operativo distintos	-Registro de lote actualizado -Estabilidad -Requisitos de la solicitud/el compendio más perfiles de disolución en puntos múltiples en pruebas adicionales en la etapa tampón (p.ej., medios tampones USP a un pH de 4,5-7,5) bajo condiciones estándares y de agitación aumentada hasta que se libera \$80% del fármaco o se logra una asíntota ¹ -Aplicar una prueba estadística (prueba F2) para comparar perfiles de disolución ² -Ningún estudio biológico	Suplemento de aprobación previa

1 En presencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecido, sólo hace falta realizar las pruebas de disolución de la solicitud/el compendio.

2 En ausencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecida.

FABRICACIÓN - PROCESO EN FORMAS POSOLÓGICAS ORALES SÓLIDAS DE LIBERACIÓN POSTERGADA

Nivel	Clasificación	Cambio	Documentación de las pruebas	Documentación de presentación
I	-Cambios de proceso que	-Ajustes de condiciones	-Registro de lote actualizado	-Informe anual

	afectan los excipientes que no controlan la liberación y/o los excipientes que controlan la liberación	operativos en los equipos (p.ej., tiempos de mezcla, velocidades operativas, etc.)	-Requisitos de la solicitud/el compendio	
	-Ningún otro cambio	-Dentro de las gamas aprobadas en la solicitud	-Ningún estudio biológico	
II	-Cambios de proceso que afectan los excipientes que no controlan la liberación y/o los excipientes que controlan la liberación	-Ajustes de condiciones operativas en los equipos (p.ej., tiempos de mezcla, velocidades operativas, etc.)	-Registro de lote actualizado	-Suplemento de Cambios Bajo Realización
	-Ningún otro cambio	-Más allá de las gamas aprobadas en la solicitud	-Estabilidad	
			-Requisitos de la solicitud/el compendio más perfiles de disolución en puntos múltiples en pruebas adicionales en la etapa tampón (p.ej., medios tampones USP a un pH de 4,5-7,5) bajo condiciones estándares y de agitación aumentada hasta que se libera \$80% del fármaco o se logra una asíntota ¹	
			-Aplicar una prueba estadística (prueba F ₂) para comparar perfiles de disolución ²	
			-Ningún estudio biológico	
III	-Cambios de proceso que afectan los excipientes que no controlan la liberación y/o los excipientes que controlan la liberación	-Cambio en el tipo de proceso usado (p.ej., de granulado húmedo a compresión directa)	-Registro de lote actualizado	-Suplemento de aprobación previa
			-Estabilidad	
			-Requisitos (perfiles) de la solicitud/el compendio	
			-Estudio biológico o IVIVC ¹	

1 En presencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecido, sólo hace falta realizar las pruebas de disolución de la solicitud/el compendio.

2 En ausencia de una correlación *in vitro/in vivo* establecida.

1 1 Esta guía ha sido preparada por el Grupo de Trabajo de Cambios en Escala y Posteriores a la Aprobación de Liberación Modificada (SUPAC-MR) que funciona bajo la dirección del Comité Coordinador de Fabricación y Controles Químicos (CMC CC) y el Comité Coordinador de Biofarmacéutica (BCC) del Centro de Evaluación e Investigación de Fármacos (CDER) de la Administración de Alimentos y Drogas (FDA). Esta guía representa la opinión actual de la Agencia acerca de los cambios en escala y posteriores a la aprobación para las formas posológicas orales sólidas de liberación modificada. No crea ni confiere ningún derecho para ninguna persona, ni funciona para obligar a la FDA o el público en ninguna manera. Se puede utilizar un método alternativo si tal método satisface el requisito del estatuto o reglamento aplicable, o ambos.

2 Ejemplo: En un producto que consiste en el ingrediente activo A, lactosa, celulosa microcristalina y estearato magnésico, la lactosa y la celulosa microcristalina no deberán variar en más de un total absoluto del 5% (p.ej. la lactosa aumenta un 2,5% y la celulosa microcristalina disminuye un 2,5%) en relación con el peso de la forma posológica diana si ha de quedar dentro de la gama del nivel 1.

3 Ejemplo: Avicel PH102 versus Avicel PH200.

4 4 Ejemplo: en un producto que consiste en el ingrediente activo A, etilcelulosa y un plastificante, el contenido de etilcelulosa y plastificante no deberá variar en más de un total absoluto del 5% p/p del total de excipientes que controlan la liberación (p.ej., el contenido de etilcelulosa aumenta en un 2,5% y el contenido del plastificante disminuye en un 2,5%) en relación con el peso del contenido total de excipientes que controlan la liberación originalmente probado en la forma posológica oral sólida de liberación modificada si ha de quedar dentro de la gama permitida para el nivel 1.

5 5 Actualmente, no hay ningún listado oficial del CDER para los fármacos de gama terapéutica angosta. Se elaboró un listado anteriormente en un intento preliminar por identificar fármacos donde había una inquietud mayor que la desviación de las especificaciones y los posibles cambios en biodisponibilidad podían tener consecuencias clínicas. Este listado preliminar no se basaba únicamente en 21 CFR 320.33(c), que está incluido en una sección del reglamento relacionada con criterios y evidencia para evaluar problemas reales o posibles de bioequivalencia, ni refleja exactamente la opinión de la Agencia en cuanto a fármacos de gama terapéutica angosta. Actualmente, el tema de fármacos de gama terapéutica angosta está bajo discusión dentro del CDER. Ante la incertidumbre en cuanto a la clasificación de un fármaco como fármaco de gama terapéutica angosta, los patrocinadores deberán contactar a la división de revisión apropiada del CDER.

6 6 Ejemplo: Eudragit RS-100 versus Eudragit RL-100.

7 7 Común se define como empleados que ya trabajan en el predio y que tienen una experiencia adecuada con el proceso de fabricación.

Page Last Updated: 02/24/2010

Note: If you need help accessing information in different file formats, see [Instructions for Downloading Viewers and Players](#).

Language Assistance Available: [Español](#) | [繁體中文](#) | [Tiếng Việt](#) | [한국어](#) | [Tagalog](#) | [Русский](#) | [العربية](#) | [Kreyòl Ayisyen](#) | [Français](#) | [Polski](#) | [Português](#) | [Italiano](#) | [Deutsch](#) | [日本語](#) | [فارسی](#) | [English](#)

[Accessibility](#) [Contact](#) [FDA Careers](#) [FDA Basics](#) [FOIA](#) [No FEAR Act](#) [Site Map](#) [Nondiscrimination](#) [Website Policies](#)



U.S. Food and Drug Administration
10903 New Hampshire Avenue
Silver Spring, MD 20993
Ph. 1-888-INFO-FDA (1-888-463-6332)

[Contact FDA](#)



[For Government](#) [For Press](#)

[Combination Products](#) [Advisory Committees](#) [Science & Research](#) [Regulatory Information](#) [Safety](#) [Emergency](#) [Preparedness](#) [International Programs](#) [News & Events](#) [Training and Continuing Education](#) [Inspections/Compliance](#) [State & Local Officials](#) [Consumers](#) [Industry](#) [Health Professionals](#) [FDA Archive](#)



U.S. Department of **Health & Human Services**

Links on this page: