



GUIA TECNICA PARA LA PRESENTACION Y EVALUACION DE LOS ESTUDIOS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN COMPARATIVOS

1. OBJETIVO

Definir los lineamientos generales para los estudios de perfiles de disolución comparativos aportados durante el proceso de registro en concordancia con lo establecido en el Decreto Ejecutivo N° 32470-S, Reglamento para el registro Sanitario de los Medicamentos que requieren demostrar Equivalencia Terapéutica, publicado en la Gaceta N° 149 el 4 de agosto del 2005 (1).

2. OBJETIVOS ESPECIFICOS:

Establecer las condiciones experimentales estándar para los estudios de bioequivalencia in Vitro requeridos por la normativa en materia de equivalencia terapéutica.

Establecer la metodología y los criterios estadísticos estandarizados para el análisis de los datos experimentales de los estudios de perfiles de disolución comparativos.

Detallar los lineamientos para la presentación de los resultados de los estudios de perfiles de disolución comparativos como respaldo para demostrar la bioequivalencia in Vitro.

3. JUSTIFICACION:

La absorción del principio activo de una forma farmacéutica, después de la administración oral, depende de:

- a. La liberación del principio activo a partir de la forma dosificada,
- b. La disolución del principio activo en los jugos digestivos y
- c. La permeabilidad del principio activo a través del tracto gastrointestinal.

Por la importancia de los dos primeros criterios enunciados en el punto anterior, la prueba de disolución "in Vitro" puede ser relevante al orientar el comportamiento del producto "in Vivo". La justificación de los estudios de disolución "in Vitro" se fundamentan en que para lograr una adecuada absorción del medicamento, se requiere que el mismo esté disuelto en el fluido biológico del sitio de absorción, independientemente del mecanismo de absorción a través del cual esto ocurra.

En algunos casos de formas farmacéuticas orales cuyos principios activos poseen ciertas propiedades de solubilidad y permeabilidad, el criterio de similitud entre perfiles comparativos de disolución "in Vitro", puede ser orientativo de la Equivalencia Terapéutica del producto de prueba comparado con un producto de referencia, el cual ha sido definido de acuerdo a la normativa vigente (1, 2, 3).

4. ALCANCE



La presente Guía aplica a todo trámite de nuevo registro, o de renovación de los medicamentos en forma farmacéutica oral que contengan alguno de los principios activos indicados en la lista emitida por el Consejo Técnico de Inscripciones (CTI) (2 y 3). Adicionalmente la presente Guía aplica a los trámites relacionados con bioequivalencia que se realicen durante la vigencia del registro de un medicamento incluido en dicha lista.

5. LINEAMIENTOS PARA LOS ESTUDIOS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN COMPARATIVOS

5.a. Generalidades:

El estudio de perfiles de disolución comparativos debe ser diseñado para evaluar el comportamiento de productos **equivalentes farmacéuticos** de manera que permita discriminar las diferencias entre los dos productos ensayados.

Debido a que el pH, la temperatura, la agitación, la composición y el volumen del medio de disolución son variables que afectan significativamente el comportamiento “in Vitro” del medicamento, el diseño del estudio debe corresponder a las condiciones fisiológicas. Dichas condiciones corresponden a:

- pHs similares a los del jugo gástrico e intestinal y un pH intermedio.
- temperatura del medio de $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 0.5\text{ }^{\circ}\text{C}$.
- volumen del medio de 900 ml, salvo excepciones en que se justifique un volumen diferente, siempre que este no sea menor de 500 ml.(4)

Los equipos de disolución que se aceptan para este tipo de estudios son el aparato I y II de la USP. Las características y especificaciones de estos equipos deben estar estandarizadas para controlar las variables físicas que puedan afectar los resultados por ejemplo vibraciones y otros factores que afectan las propiedades hidrodinámicas. La estandarización incluye el proceso de calificación y calibración del equipo.

El método de disolución empleado para realizar el estudio in Vitro debe estar validado de acuerdo con los requerimientos de la normativa en esta materia y sus actualizaciones (5).

5.b. Condiciones experimentales para realizar los estudios de perfiles de disolución “in Vitro”.

Los estudios de disolución “in Vitro” del producto de referencia y del producto de prueba deben realizarse bajo las siguientes condiciones.

5.b.1. Equipo:

El aparato de canasta, aparato I de la USP, se prefiere para cápsulas y otros productos con tendencia a flotar.

El aparato de paleta, aparato II de la USP, se prefiere para tabletas a menos que, debido a la forma en que se desintegran, se observe una acumulación de las partículas en el fondo del vaso; en este último caso puede utilizarse el aparato de canasta.

El aparato de disolución que se utilice debe cumplir con las especificaciones y requerimientos establecidos en el capítulo <711> de la USP (6) y estar calificado y calibrado.

5.b.2. Agitación: 100 r. p. m. si se utiliza el aparato I y 75 r. p. m. si se utiliza el aparato II.

5.b.3. Volumen: 900 ml. Salvo excepciones en que se justifique un volumen diferente, siempre que este no sea menor de 500 ml.



5.b.4. **Temperatura:** 37°C ± 0,5°C.

5.b.5. **Número de unidades a evaluar:** 12.

5.b.6. **Medios de disolución:**

Para efectos de determinar similitud, el estudio de disolución “in Vitro” se debe realizar en cada uno de los siguientes medios:

- 5.b.6.1. Solución de HCl a pH 1,2. Preparado de acuerdo a las especificaciones de la USP para fluido gástrico simulado sin enzimas (FGS).
- 5.b.6.2. Solución amortiguadora de acetato a pH 4,5. Preparado de acuerdo a la USP.
- 5.b.6.3. Solución amortiguadora de fosfato a pH 6,8. Preparado de acuerdo a las especificaciones de la USP para fluido intestinal simulado sin enzimas (FIS).

La adición y la concentración de agentes tensoactivos (surfactantes) en caso de medicamentos insolubles o poco solubles en agua, debe estar ampliamente justificada.

5.b.7. **Tiempos de Muestreo:** La frecuencia y el tiempo total de muestreo tanto del producto de prueba como el de referencia debe permitir la obtención de un perfil adecuado de disolución para poder aplicar los criterios de similitud. Los tiempos de muestreo deben ser exactamente los mismos para ambos productos.

Se recomiendan los siguientes tiempos:

- 5.b.7.1. Formas dosificadas de liberación inmediata 10, 15, 20, 30, 45, 60 minutos.
- 5.b.7.2. Formas dosificadas de liberación prolongada de 12 horas 1, 2, 4, 6 y 8 horas.
- 5.b.7.3. Formas dosificadas de liberación prolongada de 24 horas 1, 2, 4, 6, 8 y 16 horas.

Los cálculos sólo deben considerar una muestra más después de que cada producto (prueba y referencia) se disuelva en un 85%. Los cálculos deben incluir el primer tiempo de muestreo.

5.b.8. **Productos de capa entérica:**

Ambos productos deben ser sometidos a la prueba de disolución en la fase ácida y cumplir con las especificaciones oficiales para este tipo de productos.

El perfil comparativo de disolución se debe realizar únicamente con solución amortiguadora de fosfato a pH 6,8, y los tiempos de muestreo corresponden a 10, 15, 20, 30, 45, 60 minutos.

Los cálculos sólo deben considerar una muestra más después de que cada producto (prueba y referencia) se disuelva en un 85%. Los cálculos deben incluir el primer tiempo de muestreo.

Si el principio activo no es soluble en los medios de disolución descritos, se podrá utilizar el medio de disolución oficial en la USP o el recomendado por la FDA. (8) en este caso la prueba debe hacerse en al menos tres diferentes lotes de fabricación. El laboratorio deberá justificar la utilización de tales medios.

6. Evaluación de Resultados.

Los resultados se considerarán válidos si se cumplen las siguientes condiciones:

- 6.a. Los datos utilizados para obtener la curva del perfil de disolución deben expresarse como porcentaje (con al menos un decimal) de la cantidad declarada en la etiqueta.
- 6.b. Se utiliza el porcentaje disuelto, al mismo tiempo de muestreo, de al menos 3 puntos de la curva para cada producto, excluyendo el tiempo cero.
- 6.c. Sólo se utiliza un valor adicional después del 85% de disolución de ambos productos.
- 6.d. El coeficiente de variación del promedio no debe ser mayor del 20% para el primer valor utilizado en la fórmula y no debe ser mayor del 10% para los siguientes valores.
- 6.e. El análisis comparativo de los perfiles de disolución se debe hacer utilizando el factor de similitud, f_2 , y el de diferencia, f_1 , los cuales se calculan con las siguientes ecuaciones:

$$f_2 = 50 \text{ LOG } \left\{ \left[1 + \frac{1}{n} \sum_{t=1}^n (R_t - T_t)^2 \right]^{-0.5} \times 100 \right\}$$

Donde: R_t y T_t son los valores promedio del porcentaje acumulado de principio activo disuelto (12 unidades), a tiempo t , para el producto de referencia y el producto de prueba respectivamente.

$$f_1 = \frac{\sum_{j=1}^n R_j - T_j \times 100}{\sum_{j=1}^n R_j}$$

Donde n es el número de tiempos de muestreo, R_t es el valor de disolución del producto de referencia en el tiempo j y T_t es el valor de disolución del producto de prueba en el tiempo j . (9)

6. f. Criterios de evaluación:

La similitud de los perfiles de disolución obtenidos bajo las condiciones señaladas en las secciones anteriores, se evalúa con el siguiente criterio:

Un valor de f_2 de 50 o mayor (50-100) refleja la similitud de las dos curvas y así la equivalencia del desempeño in Vitro de los dos productos.

El factor de diferencia calcula el porcentaje de diferencia entre dos curvas en cada tiempo y es una medida del error relativo entre dos curvas. Dicha diferencia se evalúa con el siguiente criterio:

Un valor de f_1 de 0 a 15 inclusive indica que no hay diferencia significativa entre las dos curvas.



7. Documentación a presentar:

El fabricante o titular del medicamento debe aportar además de los requisitos de registro indicados en la normativa vigente (7), la documentación indicada en el artículo 12 del Reglamento para el Registro Sanitario de los Medicamentos que Requieren Demostrar Equivalencia Terapéutica (1)..

7. a. Informe final:

Cada página del Informe Final debe estar numerada y debe ser presentado con el FORMULARIO DE PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE LA DOCUMENTACIÓN DE ESTUDIOS DE PERFILES DE DISOLUCION COMPARATIVOS adjunto a esta Guía debidamente lleno e indicando el número o números de página en que se encuentran los siguientes apartados:

7. a.1. Título del estudio.

7. a.2. Número de identificación del protocolo realizado.

7. a.3. Nombre, dirección y número de teléfono del (los) centro(s) donde se desarrolló el estudio.

7. a.4. Nombre, título, dirección, dirección electrónica y número de teléfono de las siguientes personas:

- Investigador principal (responsable del estudio).
- Investigadores colaboradores.
- Autor (es) del informe.
- Promotor (patrocinador).
- Monitor designado (auditor del estudio).

7. a.5. Período en que se ha llevado a cabo el estudio (fechas).

7. a.6. Documento de certificación del monitor designado sobre la autenticidad del conjunto del informe final.

7. a.7. Descripción de los productos referencia y prueba:

- denominación común internacional (DCI), o en su defecto, otra denominación genérica internacionalmente reconocida
- nombre químico
- nombre comercial,
- composición cualitativa – cuantitativa del producto de prueba,
- composición cualitativa del producto de referencia,
- número de lote,
- forma farmacéutica
- forma de liberación
- vía de administración,
- condiciones de almacenamiento
- fecha de vencimiento
- laboratorio fabricante y país de origen

7. a.8. Resumen de los procedimientos llevados a cabo para la realización del estudio.

7. a.9. Criterios de toma de decisión.

7. a.10. Resultados del estudio comparativo de perfiles de disolución. Para cada intervalo de tiempo debe indicarse en forma de cuadro:

- El porcentaje disuelto de lo etiquetado para cada unidad (con al menos un decimal).
- El promedio del porcentaje disuelto.
- El coeficiente de variación.

7. a.11. Análisis estadístico y valores de **f1 y f2** en los diferentes medios.

7. a.12. Conclusiones.

7. a.13. Bibliografía.

7. a.14. Anexos:

- Informe de la validación del procedimiento analítico (5).
- Evidencia de los resultados analíticos: Cromatogramas, datos de espectrofotometría u otros.
- Certificado (s) de análisis del producto de referencia y el producto propuesto en original.



MINISTERIO DE SALUD DE COSTA RICA

Dirección de Regulación de la Salud

- Documento que demuestre la equivalencia farmacéutica entre ambos, para ello debe demostrar que el producto de prueba:
 - Contiene el mismo principio activo que el producto de referencia, sin embargo, los excipientes o ingredientes farmacológicamente inactivos pueden variar siempre y cuando éstos no tengan un efecto sobre la seguridad y eficacia del producto.
 - Es idéntico al producto de referencia en concentración o contenido de principio activo por unidad de dosis,
 - En idéntico en cuanto a la forma farmacéutica, a la vía de administración y la forma de liberación.
 - Cumple con las mismas especificaciones de identidad, concentración, pureza y calidad del producto de referencia.

El formulario a que hace referencia el presente apartado debe ser adjuntado en forma impresa y en formato electrónico, para generar así un único documento que resume la presentación y la revisión de la documentación de equivalencia in Vitro.

8. Bibliografía:

- (1) Decreto No.32470-S “Reglamento para el registro Sanitario de los Medicamentos que requieren demostrar Equivalencia Terapéutica”
- (2) Listado Priorizado Acuerdo del Consejo Técnico de Inscripciones sesión CTI-No.1660-12-07. La Gaceta, N°6, 9 de enero del 2008, pág. 3.
- (3) Lista de Productos de Referencia para formulaciones orales sólidas correspondientes con la Lista Oficial de Principios Activos de Medicamentos Multiorigen que deben cumplir con las pruebas de bioequivalencia/biodisponibilidad. La Gaceta, N°118, 19 de junio del 2008, p. 15-17.
- (4) WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparation, 40th Report, World Health Organization Geneva, Anexo 7, 2006 páginas 347-437.
- (5) Decreto N°29968-S. Reglamento de Validación de Métodos analíticos requeridos para el registro sanitario de medicamentos ante el Ministerio de Salud.
- (6) Farmacopea de los Estados Unidos de América.
- (7) Decreto No. 28466-S. Reglamento de Inscripción, Control, Importación y Publicidad de Medicamentos.
- (8) <http://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/dissolution/index.cfm>
- (9) Guidance for Industry. Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. U.S. Department of Health and Human Services. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). August 1997.

9. Acrónimos y abreviaturas:

USP: Farmacopea de los Estados Unidos de Norteamérica.
OMS: Organización Mundial de la Salud.
FGS: Fluido gástrico simulado sin enzimas.
FIS: Fluido intestinal simulado sin enzimas.
r.p.m.: Revoluciones por minuto.