

---

# GUÍA TÉCNICA PARA LA PRESENTACIÓN Y EVALUACIÓN DE ESTUDIOS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN COMPARATIVOS

**Ministerio de Salud**

**Dirección de Regulación de Productos de Interés Sanitario**

**Unidad de Registros**

Calle 16, Avda 6 y 8. Edificio Norte, 2do piso, San José Costa Rica

Tel. Fax: 22227887. Email: [ms.registros@misalud.go.cr](mailto:ms.registros@misalud.go.cr)

Proceso Bioequivalencia, sitio web: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/regulacion-de-la-salud?layout=edit&id=60>

Consultas técnicas, formulario en línea: <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/regulacion-de-la-salud?layout=edit&id=62>

Consultas virtuales cita y agenda previa: [citas.bioequivalencia@misalud.go.cr](mailto:citas.bioequivalencia@misalud.go.cr)

Diciembre 2022

## 1. OBJETIVO

Definir los lineamientos generales para los estudios de perfiles de disolución comparativos aportados durante el proceso de inscripción, renovación, o bien, cambios postregistro que lo requieran (*Guía Técnica para la aplicación de cambios postregistro de medicamentos con equivalencia terapéutica*)(12), 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 perfiles de disolución comparativos, como parte de los requisitos de la normativa en materia de equivalencia terapéutica.

Establecer aspectos metodológicos y 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 similitud de la disolución de los medicamentos.

## 3. JUSTIFICACIÓN:

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.
- 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” podría orientar el comportamiento del producto “in vivo”, en su investigación y desarrollo. 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.

## 4. ALCANCE

La presente Guía aplica a todo trámite de inscripción o de renovación de los medicamentos en forma farmacéutica oral que contengan alguno de los principios activos indicados en las listas emitidas por el Consejo Técnico de Inscripciones (CTI) (2 y 3). Adicionalmente la presente Guía aplica a los trámites de cambio post registro de medicamentos con equivalencia terapéutica aprobada por este Ministerio durante la vigencia del registro sanitario (12).

## 5. LINEAMIENTOS PARA LOS ESTUDIOS DE PERFILES DE DISOLUCIÓN COMPARATIVOS

### 5.a. Generalidades:

Durante el desarrollo de un medicamento la prueba de disolución es usada como una herramienta para identificar factores en la formulación que influyen y podrían tener un efecto crítico en la biodisponibilidad del principio activo.

En caso de que los resultados de la comparación de disolución “in vitro” del biolote elegido para este estudio, no demuestren similitud, pero se concluye bioequivalencia en los estudios “in vivo”, este último prevalece como evidencia de la demostración de equivalencia terapéutica. Las posibles causas de la discrepancia in vivo-in vitro deben abordarse y ser ampliamente justificadas por quienes realizan la investigación y desarrollo del producto, en el informe final del estudio (10).

Durante el desarrollo de un medicamento, se usa la prueba de disolución como una herramienta para identificar los factores de formulación que influyen y pueden tener un efecto crucial en la biodisponibilidad del medicamento.

Tan pronto como se definan la composición y el proceso de fabricación, se utiliza una prueba de disolución en el control de calidad de la ampliación y de los lotes de producción para garantizar la consistencia entre lotes y que los perfiles de disolución sean similares. Además, en ciertos casos, se puede usar una prueba de perfiles de disolución comparativo para exención de un estudio de bioequivalencia, por ejemplo, potencias menores de un mismo producto (1). Por lo tanto, los estudios de perfiles de disolución pueden servir para varios propósitos:

1) Prueba de calidad del producto:

- Obtener información sobre los lotes de prueba utilizados en los estudios de biodisponibilidad/ bioequivalencia y estudios clínicos pivotaes, que respalden las especificaciones de control de calidad.
- Para ser utilizado como una herramienta en el control de calidad para demostrar consistencia en la fabricación.
- Obtener información sobre el comportamiento *in vitro* del producto de referencia utilizado en los estudios de biodisponibilidad/ bioequivalencia y estudios clínicos pivotaes.

2) Inferencia subrogada de bioequivalencia:

- Demostrar en ciertos casos similitud entre diferentes formulaciones de un principio activo y el medicamento de referencia (bioensayos, por ejemplo, variaciones, cambios de formulación durante el desarrollo, correlación *in vivo*- *in vitro*) (11).
- Investigar la consistencia de lote a lote de los productos (prueba y referencia) que se utilizarán como base para la selección del biolote apropiado, con el mejor perfil, para el estudio "*in vivo*".

Los métodos de prueba deben desarrollarse relacionados con el producto y en función de los requisitos generales y/o específicos de la farmacopea (libros oficiales). En caso de que se demuestre que estos requisitos no son satisfactorios y/o no reflejen la disolución "*in vivo*" (es decir, *biorrelevancia*), se pueden considerar otros métodos alternativos que demuestren ser discriminativos y capaces de detectar diferencias entre lotes con potenciales rendimientos "*in vivo*" aceptables y no aceptables del producto. (10)

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.

En lo posible, las pruebas de disolución se deberán realizar simulando condiciones fisiológicas. Esto permite la interpretación de los datos de disolución en relación a un potencial rendimiento *in vivo* del producto. Sin embargo, pueden realizarse cambios debidamente justificados en la simulación de las condiciones gastrointestinales en las pruebas de disolución rutinarias de calidad, cuando no es posible una adherencia estricta a las condiciones evaluadas en el protocolo de estudio (9).

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 corresponderse a las condiciones fisiológicas.

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:** 75-100 r.p.m. si se utiliza el aparato I y 50-75 r.p.m. si se utiliza el aparato II. En el protocolo del estudio el valor utilizado debe estar debidamente justificado.

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:**  $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ . En el protocolo del estudio el valor utilizado debe estar debidamente justificado.

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

**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).

No se acepta la adición de surfactantes (tensoactivos). En caso de cápsulas de gelatina o tabletas con cubierta de gelatina puede ser aceptado el uso de enzimas. (10)

No se recomienda el uso de agua como medio de disolución porque las condiciones de prueba tales como el pH y la tensión superficial, pueden variar según la fuente de agua y pueden cambiar durante la prueba de disolución misma, debido a la influencia de los ingredientes activos e inactivos. (10)

**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, y deben ser suficientes para obtener perfiles de disolución significativos, al menos cada 15 minutos. Se recomienda un muestreo más frecuente durante el período de mayor cambio en el perfil de disolución.

Para productos de disolución rápida, donde la disolución completa se produce en 30 minutos, puede ser necesario generar un perfil adecuado mediante muestreo a intervalos de 5 o 10 minutos. (10)

Se considera medicamentos de disolución “muy rápida” cuando más del 85% de la cantidad indicada en la etiqueta se disuelve en 15 minutos. En casos donde lo anterior se demuestre, tanto para el producto prueba y referencia, se puede aceptar como demostrada la similitud de los perfiles de disolución sin ningún cálculo estadístico (F2). (10)

Debe demostrarse la ausencia de diferencias relevantes (similitud) en los casos en que se necesitan más de 15 minutos pero no más de 30 minutos para lograr una disolución casi completa (al menos el 85 % de la cantidad declarada). Se deben usar pruebas F2 u otras pruebas adecuadas para demostrar la similitud del perfil del medicamento prueba y de referencia.

La interpretación de que diferencias del perfil de disolución impliquen o tengan una relevancia clínica/terapéutica no es aceptable ya que estos estudios son únicamente in vitro, no demuestran una correlación in vitro/in vivo. (10)

Se recomiendan los siguientes tiempos:

5.b.7.1. Formas dosificadas de liberación inmediata 10, 15, 20, 30, 45 y 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.

En el protocolo del estudio los valores diferentes a los indicados deben estar debidamente justificados. 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.7.4 Productos de capa entérica:

Las condiciones recomendadas son medio ácido (pH 1,2) durante 2 horas y medio de solución amortiguadora a pH 6,8. 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. (9)

El perfil comparativo de disolución realizado con solución amortiguadora de fosfato a pH 6,8, se recomiendan tiempos de muestreo de 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos.

En el protocolo del estudio los valores diferentes a los indicados deben estar debidamente justificados. 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.

## 6. EVALUACIÓN DE RESULTADOS.

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

- 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.
- 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.
- Sólo se utiliza un valor adicional después del 85% de disolución de ambos productos.
- El coeficiente de variación del promedio de los resultados para cada tiempo, no debe ser mayor del 20% para el primer valor utilizado en la fórmula y no debe ser mayor del 10% para los valores siguientes.
- El análisis comparativo de los perfiles de disolución debe hacerse 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.

$$f_1 = \left\{ \left[ \sum_{t=1} n |R_t - T_t| \right] / \left[ \sum_{t=1} n R_t \right] \right\} \times 100$$

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

- 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.

Cuando el estadístico  $f_2$  no es adecuado, la similitud se puede comparar utilizando métodos independientes o dependientes del modelo, por ejemplo, la comparación estadística multivariante de los parámetros de la función de Weibull, o el porcentaje disuelto en diferentes momentos o puntos de muestreo, serían métodos alternativos al estadístico  $f_2$  para demostrar la similitud de la disolución, que podrán ser aceptables, si son estadísticamente válidos y están debidamente justificados.

En estos casos, los límites de aceptación de similitud deben estar predefinidos y justificados dentro del protocolo, y no ser mayores a una diferencia del 10%. Además, la variabilidad de disolución de los datos del producto prueba y referencia también deben ser similares.

Una variabilidad más baja del producto prueba podría ser aceptable. Se debe proporcionar evidencia de que el software estadístico utilizado en el estudio, ha sido validado.

## 7. DOCUMENTACIÓN A PRESENTAR:

El fabricante o titular del medicamento debe presentar los requisitos contemplados en el Decreto Ejecutivo 32470-S (1), para la evaluación del informe de estudios de perfiles de disolución comparativo.

El estudio de perfil de disolución comparativo y sus resultados debe presentarse en un informe final, el cual debe ser presentado con el "

" adjunto a esta Guía, debidamente lleno e indicando el número o números de página del informe final, en el que se encuentran los siguientes apartados:

- a) Título del estudio.
- b) Número de identificación del protocolo realizado.
- c) Nombre, dirección y número de teléfono del (los) centro(s) donde se desarrolló el estudio.
- d) Nombre, título, dirección, dirección electrónica y número de teléfono de las siguientes personas:
  - i. Investigador principal (responsable del estudio).
  - ii. Investigadores colaboradores. (Si colaboro personal adicional)
  - iii. Autor (es) del informe.
  - iv. Promotor (patrocinador).
  - v. Monitor designado (auditor del estudio).
- e) Período en que se ha llevado a cabo el estudio (fechas).
- f) Documento de certificación del monitor designado sobre la autenticidad del conjunto del informe final.
- g) Descripción de los productos referencia y prueba:
  - i. Denominación común internacional (DCI), o en su defecto, otra denominación genérica internacionalmente reconocida.
  - ii. Nombre químico.
  - iii. Nombre comercial.
  - iv. Composición cualitativa–cuantitativa del producto prueba.
  - v. Composición cualitativa del producto de referencia.
  - vi. Número de lote y tamaño de lote.
  - vii. Forma farmacéutica.
  - viii. Forma de liberación.
  - ix. Vía de administración.
  - x. Condiciones de almacenamiento.

- xi. Fecha de vencimiento
- xii. Laboratorio fabricante y país de origen
- h) Resumen de los procedimientos llevados a cabo para la realización del estudio.
- i) Criterios de toma de decisión.
- j) Resultados del estudio comparativo de perfiles de disolución. Para cada intervalo de tiempo debe presentarse la siguiente información en forma de cuadro:
  - i. Número de unidades utilizadas de cada producto.
  - ii. El porcentaje disuelto de lo etiquetado para cada unidad (con al menos un decimal).
  - iii. El promedio del porcentaje disuelto.
  - iv. El coeficiente de variación.
- k) Análisis estadístico y valores de f1 y f2 en los diferentes medios.
- l) Conclusiones.
- m) Bibliografía.
- n) Anexos:
  - i. Informe de la validación del procedimiento analítico (5).
  - ii. Evidencia de los resultados analíticos: Cromatogramas, datos de espectrofotometría u otros.
  - iii. Certificado(s) de análisis del producto de referencia y el producto propuesto en original, con la siguiente información:
    - 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, forma farmacéutica y vía de administración.
    - Cumple con las mismas especificaciones de identidad, concentración, pureza y calidad del producto de referencia.

## 8. BIBLIOGRAFÍA:

(1) Decreto No.32470-S "Reglamento para el registro Sanitario de los Medicamentos que requieren demostrar Equivalencia Terapéutica". Gaceta 149 del 04 de agosto del 2005.

(2) Listado Priorizado de principios activo de riesgo sanitario. Resoluciones del Consejo Técnico de Inscripciones. Sitio web oficial. <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/regulacion-de-la-salud/40-regulacion-de-la-salud/bioequivalencia/132-listados-oficiales-bioequivalencia>

(3) Listado oficial acumulado de productos de referencia, Ministerio de Salud. Sitio web oficial. <https://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/biblioteca-de-archivos/regulacion-de-la-salud/bioequivalencia/listados-oficiales>

(4) WHO Expert Committee on Specifications for Pharmaceutical Preparation, 51th Report, World Health Organization Geneva, Anexo 6, 2017, Apéndice 1 pag. 232-233.

(5) Decreto 33725, publicación de Reglamento Técnico Centroamericano, RTCA 11.03.39:06 Productos farmacéuticos, Reglamento de validación de método analíticos para la evaluación de la calidad de los medicamentos. Gaceta N°80 del 26 de abril del 2007.

(6) Farmacopea de los Estados Unidos de América.

(7) Decreto 43259-COMEX-MEIC-S publica Reglamento Técnico Centroamericano, RTCA 11.03.59:18, Productos farmacéuticos, medicamentos para uso humano, requisitos de registro sanitario, Gaceta 232 del 02 de diciembre del 2021.

(8) Guidance for Industry. Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations. Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research (CDER). September 1997.

(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.

(10) Guideline on the investigation of bioequivalence. Committee for medicinal products for human use (CHMP), London, 20 January 2010.

(11) Lista de verificación: Completitud de información presentada de un estudio de perfiles de disolución comparativos (PDC), Versión 12 2022.

12) Guía Técnica para la aplicación de cambios postregistro de medicamentos con equivalencia terapéutica. DRPIS-BE-GCPO. Versión R1. 03/10/2013.

#### **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.