



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES
CUAUTITLÁN

**“Factores que condicionan la obtención de correlación
de perfiles de liberación *In Vitro* - *In Vivo* de
medicamentos”**

TESINA

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:
QUÍMICO FARMACÉUTICO BIÓLOGO

PRESENTA

OMAR TAPIA RAMÍREZ

ASESOR: Dra. Raquel López Arellano

COASESOR: M. en C. Elvia Adriana Morales Hipólito

CUAUTITLÁN IZCALLI, ESTADO DE MÉXICO, 2018.



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

**FACULTAD DE ESTUDIOS SUPERIORES CUAUTITLÁN
UNIDAD DE ADMINISTRACIÓN ESCOLAR
DEPARTAMENTO DE EXÁMENES PROFESIONALES**

ASUNTO: VOTO APROBATORIO

**M. en C. JORGE ALFREDO CUÉLLAR ORDAZ
DIRECTOR DE LA FES CUAUTITLÁN
PRESENTE**

**ATN: I.A. LAURA MARGARITA CORTAZAR FIGUEROA
Jefa del Departamento de Exámenes Profesionales
de la FES Cuautitlán.**

Con base en el Reglamento General de Exámenes, y la Dirección de la Facultad, nos permitimos comunicar a usted que revisamos la: **Ampliación y Profundización de Conocimientos mediante Diplomado.**

Factores que condicionan la obtención de correlación de perfiles de liberación in vitro-in vivo de medicamentos.

Que presenta el pasante: **Omar Tapia Ramírez**
Con número de cuenta: **401016914** para obtener el Título de la carrera: **Químico Farmacéutico Biólogo**

Considerando que dicho trabajo reúne los requisitos necesarios para ser discutido en el **EXAMEN PROFESIONAL** correspondiente, otorgamos nuestro **VOTO APROBATORIO.**

ATENTAMENTE
"POR MI RAZA HABLARÁ EL ESPÍRITU"
Cuautitlán Izcalli, Méx. a 05 de a Abril de 2018.

PROFESORES QUE INTEGRAN EL JURADO

	NOMBRE	FIRMA
PRESIDENTE	MFC. Ma. Eugenia R. Posada Galarza	
VOCAL	DESS. Rodolfo Cruz Rodríguez	
SECRETARIO	Dra. Raquel López Arellano	
1er. SUPLENTE	QBP. Martha García Corrales	
2do. SUPLENTE	M. en C. Miriam Aide Castillo Rodríguez	

NOTA: los sinodales suplentes están obligados a presentarse el día y hora del Examen Profesional (art. 127).

**FACTORES QUE CONDICIONAN LA OBTENCIÓN
DE CORRELACIÓN DE PERFILES DE LIBERACIÓN
IN VITRO- IN VIVO DE MEDICAMENTOS**

Dedicatoria

Este trabajo es en memoria de ese ángel guardián que Dios decidió poner para cuidar y guiar mis pasos, para protegerme en todo momento y enseñarme a ser un hombre de bien. Y aunque a mí me haya parecido insuficiente tu presencia en mi vida, sé que tenías otra misión más importante allá junto a Dios. Pero en donde quiera que te encuentres quiero que sepas que tu objetivo en este mundo fue cumplido a la perfección.

Te extrañare en la eternidad...

MAMÁ.

María Isabel Ramírez Hernández.

Agradecimientos

A Dios, por la oportunidad de la vida, fortalecer mi corazón e iluminar mi camino poniendo a todas esas personas que me han sido de gran ayuda e impulso en el cumplimiento de cada una de mis metas.

A mis padres, **María Isabel Ramírez Hernández y Nicolás Tapia López**, por enseñarme los valores de la vida, sus consejos y motivaciones a lo largo de mi vida, por toda esa perseverancia constante y por su infinito amor.

A la inspiración de todos esos sueños cumplidos y por cumplir, a mi soporte, mi refugio, mi cómplice, mi amor, mi esposa **Rosario Chávez Rendón**.

A ese gran motor impulsor de mi vida, por quienes no importa el desvelo, ni el cansancio porque siempre estaré para ustedes, mis hijos, **Nicolás e Isabella**.

A mis hermanos, **Iván, Judith, Wendy** y mi sobrino **Erick**, por su apoyo toda vez que los necesité y por aguantar mis malos ratos, los quiero.

A todos mis amigos de la facultad con los que tantos buenos momentos pase, y para no cometer algún olvido injusto de mi parte al momento de escribir, ¡Gracias! ustedes saben quiénes son.

Un agradecimiento muy especial a mis asesoras, **Dra. Raquel López Arellano y M. en C. Elvia Adriana Morales Hipólito**, por su guía y apoyo en este trabajo. Las admiro y son un gran modelo profesional a seguir.

Mil gracias a la **Facultad de Estudios Superiores Cuautitlán** y a todos mis profesores por mi formación académica que es un recurso invaluable.

A la **Universidad Nacional Autónoma de México**, por ser mi alma mater. Gracias por todo, los quiero y los llevaré siempre en mi corazón azul y oro.

Abreviaturas

ANDA	: Aplicación Abreviada de Nuevos Fármacos (ANDA, por sus siglas en inglés).
AUC	: Área bajo la curva (AUC, por sus siglas en inglés).
APOC	: Fase Aglomerativa de Conminución (APOC; por sus siglas en inglés): Proceso a través del cual se produce una reducción del tamaño de partícula de algún material mediante trituración o molienda.
BCS	: Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS, por sus siglas en inglés)
C_{max}	: Concentración sérica máxima que alcanza un fármaco en un compartimento específico o área de prueba del cuerpo después de que se ha administrado un fármaco.
FDA	: Administración de Alimentos y Fármacos de los Estados Unidos (FDA; por sus siglas en inglés).
FRA	: Fracción de fármaco absorbido (FRA; por sus siglas en inglés).
FRD	: Fracción de fármaco disuelto (FRD; por sus siglas en inglés).
IVIVC	: Correlación <i>In Vitro</i> / <i>In Vivo</i>
LC	: Liberación Controlada
LI	: Liberación Inmediata
LP	: Liberación Prolongada
MAT	: Tiempo medio de disolución (MAT, por sus siglas en inglés).
MDT	: Tiempo medio de disolución (MDT, por sus siglas en inglés).
MRT	: Tiempo medio de residencia (MRT, por sus siglas en inglés).
NDA	: Aplicación de Nuevos Fármacos (NDA, por sus siglas en inglés).
pH	: Coeficiente que indica el grado de acidez o basicidad de una solución acuosa.
SUPAC-IR	: Guía para cambios en el escalamiento posteriores a la aprobación- Liberación Inmediata (SUPAC-IR; por sus siglas en inglés).
SUPAC-MR	: Guía para cambios en el escalamiento posteriores a la aprobación- Liberación Modificada (SUPAC-MR; por sus siglas en inglés).

T_{max} : Tiempo hasta la concentración máxima.

USP : Farmacopea de los Estados Unidos de América (USP, por sus siglas en inglés).

Resumen

Con la evolución y los avances en la tecnología de pruebas de disolución, la comprensión de los principios científicos y el mecanismo de los resultados de las pruebas ha surgido una clara tendencia, en la que las pruebas de disolución han pasado de una prueba de control de calidad tradicional a un sustituto de la prueba de bioequivalencia in vitro. Un estudio de disolución in vitro no puede sustituir al estudio de bioequivalencia, hasta tanto no sea correlacionado con datos in vivo (IVIVC). Esto quiere decir que es un error dar por sentado la bioequivalencia entre 2 formulaciones, solo por la similitud encontrada en los perfiles de disolución in vitro o la bioinequivalencia en caso de perfiles diferentes. Aunado a todo esto, existen una gran cantidad de factores o variables críticas que influyen en la correlación de dichos perfiles, tales como los materiales y métodos envueltos en el proceso de manufactura, que pueden afectar significativamente la liberación del fármaco desde la formulación y, por tanto, su biodisponibilidad. Entre ellos están materias primas, procesos y equipos relacionados en la manufactura. Ejemplos de estas variables son: tamaño de partícula del principio activo, área superficial, cristalización, calidad de excipientes, orden de mezclado de ingredientes, desintegrantes, tipo de granulador, cantidad de líquido aglutinante, duración de la granulación, intensidad de la granulación, diámetro, dureza de la tableta, fuerza de compresión, forma de la tableta, recubrimiento y escalado, entre otras.

Índice

Dedicatoria.....	IV
Agradecimientos.....	V
Abreviaturas.....	VI
Resumen	VIII
Índice	IX
Objetivo	XII
Introducción.....	XIII
CAPÍTULO I - Correlación <i>In vitro</i> – <i>In vivo</i> de perfiles de liberación de medicamentos....	1
CAPÍTULO II - Categorías de la correlación <i>In Vitro</i> / <i>In Vivo</i>	3
2.1. Nivel A.....	3
2.2. Nivel B.....	4
2.3. Nivel C.....	5
CAPÍTULO III - Factores que afectan a la correlación <i>In Vitro</i> / <i>In Vivo</i>	7
3.1. Propiedades fisicoquímicas del fármaco.....	7
3.1.1. Factores que afectan a la solubilidad	7
3.1.2. Factores que afectan el área superficial disponible para la disolución	7
3.1.2.1. Características de la fase sólida.....	8
3.1.2.2. Polimorfismo	9

3.1.2.3. Coprecipitación y/o complejación.....	10
3.1.2.4. Formación de Sales	10
3.1.2.5. Tamaño de partícula	11
3.1.2.6. Factores relacionados con la composición y el método de fabricación	12
3.2. Factores relacionados con la composición de la formulación	13
3.2.1. Excipientes y Aditivos	13
3.2.2. Aglutinantes y agentes de granulación	15
3.2.3. Agentes desintegrantes	17
3.2.4. Lubricantes.....	18
3.2.5. Tensoactivos	19
3.2.6. Colorantes solubles en agua.....	20
3.2.7. Polímeros de recubrimiento.....	20
3.3. Método de manufactura	21
3.3.1. Método de granulación	21
3.3.2. Tamaño del gránulo	22
3.3.3. Fuerza de compresión.....	22
3.3.4. Interacción fármaco-excipiente.....	24
3.3.5. Almacenamiento de la forma farmacéutica	25
 CAPÍTULO IV - Utilidad de la correlación de perfiles de liberación de medicamentos <i>In vitro</i> – <i>In vivo</i>	 27

4.1. Bioexención para cambios en la fabricación de productos farmacéuticos.....	28
4.1.1. Categoría 1: Bioexenciones sin una IVIVC.....	28
4.1.2. Categoría 2: Bioexenciones que usan una IVIVC: Fármacos de índice terapéutico no estrecho	30
A. IVIVC desarrollado con 2 formulaciones / velocidades de liberación....	30
B. IVIVC desarrollado con 3 formulaciones / velocidades de liberación....	31
C. Bioexenciones para concentraciones menores	31
D. Aprobación de nuevas concentraciones	31
E. Cambios en los excipientes que controlan la liberación	33
F. Cómo obtener bioexenciones de Categoría 2 de tipo A, B Y C (punto 4.1.2):	33
4.1.3. Categoría 3: Bioexenciones que usan una IVIVC: Fármacos de índice terapéutico estrecho.	33
4.1.4. Categoría 4: Bioexenciones cuando la disolución <i>in vitro</i> es independiente de las condiciones de prueba	36
4.1.5. Categoría 5: Situaciones para las cuales no se recomienda una IVIVC	37
Conclusiones y recomendaciones.....	38
Conclusiones.....	38
Recomendaciones	39
Bibliografía.....	40
Glosario	43

Objetivo

Hacer un análisis de la documentación reportada sobre correlación de perfiles de liberación *in vitro* – *in vivo* de medicamentos para identificar los factores que condicionan dicha correlación.

Introducción

Una de las preocupaciones mundiales es garantizar el acceso de los medicamentos a la mayoría de la población, por lo que la elaboración de medicamentos “genéricos” cobra gran importancia en este contexto. Éstos deben demostrar su bioequivalencia con el comparador para poder asegurar su intercambio, y requieren para ello la realización de estudios en voluntarios sanos, lo que involucra un problema de tipo ético y un alto costo financiero asociado a ello. Estos costos se reflejan en el precio del medicamento, pues el paciente es quien finalmente los cubre. En 1995 un sólido fundamento científico estableció la posibilidad de reemplazar los estudios realizados *in vivo* por ensayos *in vitro* (bioexención), siempre y cuando el fármaco reuniera ciertas condiciones y se presente como una forma farmacéutica sólida de liberación inmediata. (Baena & Ponce D’León, 2008).

Este trabajo se centra en el análisis de algunos documentos que recopilan experiencias acumuladas por algunos investigadores en el desarrollo de una *IVIVC*, así como definir sus niveles, capacidades de predicción, factores que condicionan la correlación y utilidades de dichos estudios.

En el capítulo 1 se abordan cuestiones teóricas que definen que es la correlación *in vitro* / *in vivo* y la importancia que tiene en el desarrollo de medicamentos “genéricos”.

Además, se denota a los estudios de *IVIVC* como un camino más sencillo al momento de efectuar los trámites de registros sanitarios, generando así una contribución en el campo regulatorio que garantice la seguridad, calidad y eficacia del medicamento.

En el capítulo 2 se introducen las categorías en las que se divide la correlación *in vitro* / *in vivo* que se requieren para comprender el sentido de esta investigación. Tales categorías se presentan en orden descendiente según su capacidad para predecir la curva de niveles plasmáticos completa que resultará de la administración de una forma farmacéutica.

En el capítulo 3 se definen factores que afectan de manera directa o indirecta el desarrollo de una correlación *in vitro* / *in vivo*. Tales factores hacen referencia a algunas propiedades físicas y químicas de los excipientes y el principio activo, así como interacciones entre excipiente-principio activo o excipiente-excipiente, modificando la solubilidad y velocidad de disolución de la forma farmacéutica. Además, se encuentran en este capítulo, factores como los métodos de manufactura los cuales afectan del mismo modo el desarrollo de una correlación *in vitro* / *in vivo*.

En el capítulo 4 se habla sobre la importancia y utilidad del desarrollo de una correlación *in vitro* / *in vivo*. Además de funcionar como un indicador del desempeño de una formulación, también busca establecer como un sustituto de pruebas de bioequivalencia mediante Bioexención, así como los tipos o categorías de estas, describiendo los momentos en los que son aplicables.

En la última parte de este capítulo se hace mención sobre los parámetros, especificaciones y condiciones con las que debe de cumplir y apegarse una IVIVC para poder ser otorgada una bioexención.

CAPÍTULO I - Correlación *In vitro* – *In vivo* de perfiles de liberación de medicamentos.

El término correlación “*in vitro*” - “*in vivo*” apareció por primera vez en la literatura farmacéutica como resultado del conocimiento y aceptación de los conceptos de Biodisponibilidad y las determinaciones de la velocidad de disolución “*in vitro*”. El término correlación “*in vitro*” - “*in vivo*” se refiere al establecimiento de una relación racional entre una propiedad biológica o un parámetro derivado de una propiedad biológica producida por una forma farmacéutica y una propiedad fisicoquímica o característica de la misma forma farmacéutica. (Carrión Recio, González Delgado, Olivera Ruano, & Correa Fernández, 1999)

Las propiedades biológicas más comúnmente utilizadas son uno o más de los parámetros biofarmacéuticos tales como C_{max} o AUC (área bajo la curva, por sus siglas en inglés), obtenidos después de la administración de una forma de dosificación. La propiedad fisicoquímica más comúnmente utilizada, es el comportamiento de dilución “*in vitro*” de la forma de dosificación (ej. Porcentaje de fármaco liberado bajo un conjunto de condiciones dadas). La relación entre las dos propiedades, biológica y fisicoquímica, se expresa cuantitativamente.

Con la proliferación de los productos de liberación modificada o programada, es necesario examinar con mayor profundidad el concepto de correlación “*in vitro*”-”*in vivo*”.

Comparados con las formas de liberación inmediata, los productos de liberación modificada no pueden ser caracterizados utilizando un ensayo de disolución de un solo punto de tiempo. Además, con los productos de liberación modificada o programada (administrados por vía oral), un paciente debe experimentar una curva de nivel plasmático específico que cubre un período de tiempo finito, por lo general de 12 a 24 horas. Debe existir algún medio “*in vitro*” de asegurar que cada lote del mismo producto se comportará de la misma manera “*in vivo*”. Al principio se pensó que el establecimiento de una correlación significativa “*in vitro*”- “*in vivo*” para formas de dosificación de liberación inmediata sería un trabajo más simple que para los productos de liberación modificada. Sin embargo, por la naturaleza de los principios sobre los cuales cada tipo de forma farmacéutica se fundamente, se consideró que una correlación “*in vitro*”-“*in vivo*” se define más rápida y fácilmente para las formas de dosificación de liberación modificada.

CAPÍTULO II - Categorías de la correlación *In Vitro* / *In Vivo*

2.1. Nivel A

Este es el tipo más común de correlación observado en las NDA presentadas a la FDA. Desde un punto de vista regulatorio se considera que es el más útil. Una correlación de este tipo que se suele estimar mediante un procedimiento en dos etapas (por ejemplo, la deconvolución seguida por comparación de la **FRA**, fracción del fármaco absorbida con la **FRD**, fracción del fármaco disuelta) es lineal por lo general y representa una relación punto a punto entre la disolución *in vitro* y la velocidad de toma *in vivo* (por ejemplo: la disolución *in vivo* del fármaco desde la forma de dosificación). En dicha correlación lineal, las curvas de disolución *in vitro* y de velocidad de toma *in vivo* son directamente superponibles o pueden hacerse superponibles mediante el uso de un factor de escala. Las correlaciones no lineales, aunque poco comunes, también podrán ser apropiadas. (Young, Devane, & Butler, 1997).

Es posible utilizar enfoques alternativos para elaborar una IVIVC de Nivel A. Una alternativa se basa en un procedimiento de convolución que sirve de modelo para la relación entre la disolución *in vitro* y la concentración plasmática en un solo paso. Las concentraciones plasmáticas predichas a partir del modelo y las observadas se comparan directamente. Para estos métodos es deseable el uso de un tratamiento de referencia, pero la falta de uno no excluye la capacidad de desarrollar un IVIVC. A pesar de que estos métodos se consideran adecuados, no han sido ampliamente utilizados en las presentaciones de NDA hasta la fecha. Cualquiera que sea el método utilizado para establecer un IVIVC de Nivel A, el modelo debe predecir todo el curso temporal *in vivo* a partir de los datos *in*

in vitro. En este contexto, el modelo se refiere a la relación entre la disolución *in vitro* de una forma de dosificación de LP y una respuesta *in vivo* (por ejemplo, concentración plasmática del fármaco o la cantidad de fármaco absorbido). (Young, Devane, & Butler, 1997).

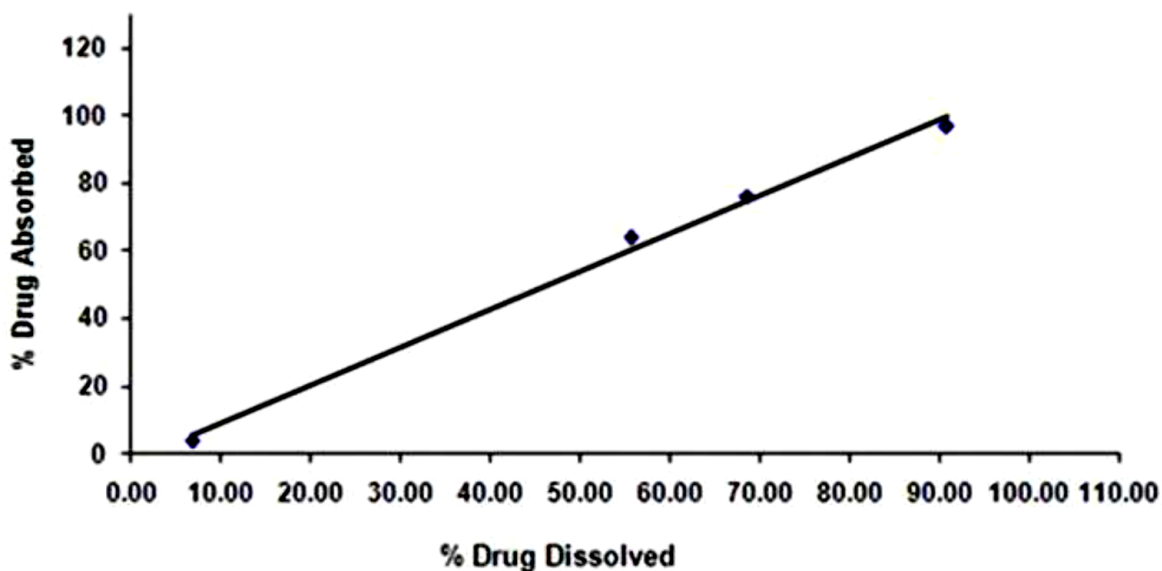


Figura 1-1. Gráfico ilustrativo de un modelo IVIVC de nivel A. (Nainar, Rajiah, Angamuthu, Prabakaran, & Kasibhatta, 2012).

2.2. Nivel B

Una IVIVC de nivel B utiliza los principios del análisis del momento estadístico. El tiempo medio de disolución *in vitro* se compara con el tiempo medio de residencia o con el tiempo medio de disolución *in vivo*. Una correlación de nivel B, al igual que una de nivel A, utiliza todos los datos *in vitro* e *in vivo*, pero no se considera una correlación punto a punto porque una correlación de Nivel B no refleja únicamente la curva real del nivel plasmático *in vivo*, ya que hay un número diferente de curvas *in vivo* que producirán valores de tiempo medio de residencia similares. (Young, Devane, & Butler, 1997).

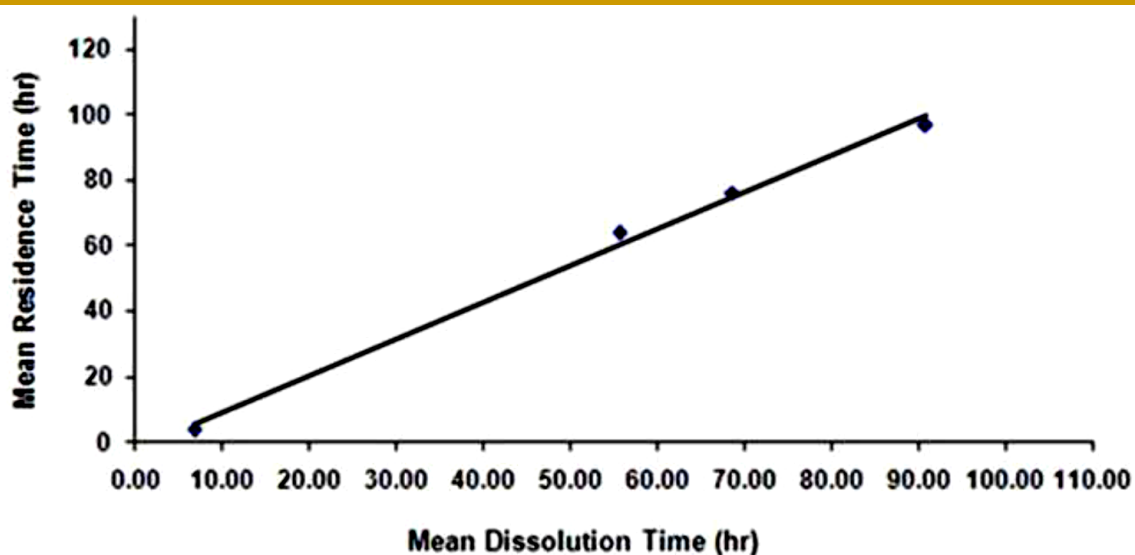


Figura 1-2. Gráfico demostrativo de un modelo IVIVC de nivel B. (Nainar, Rajiah, Angamuthu, Prabakaran, & Kasibhatta, 2012).

2.3. Nivel C

Este representa una correlación puntual única que relaciona un punto de tiempo de disolución (por ejemplo, $t_{50\%}$, $t_{90\%}$) con un parámetro farmacocinético tal como AUC , C_{max} o T_{max} . (Figura 1-4) no refleja la forma completa de la curva de tiempo de concentración plasmática, que es el factor crítico que define el desempeño de los productos de LP. (Young, Devane, & Butler, 1997).

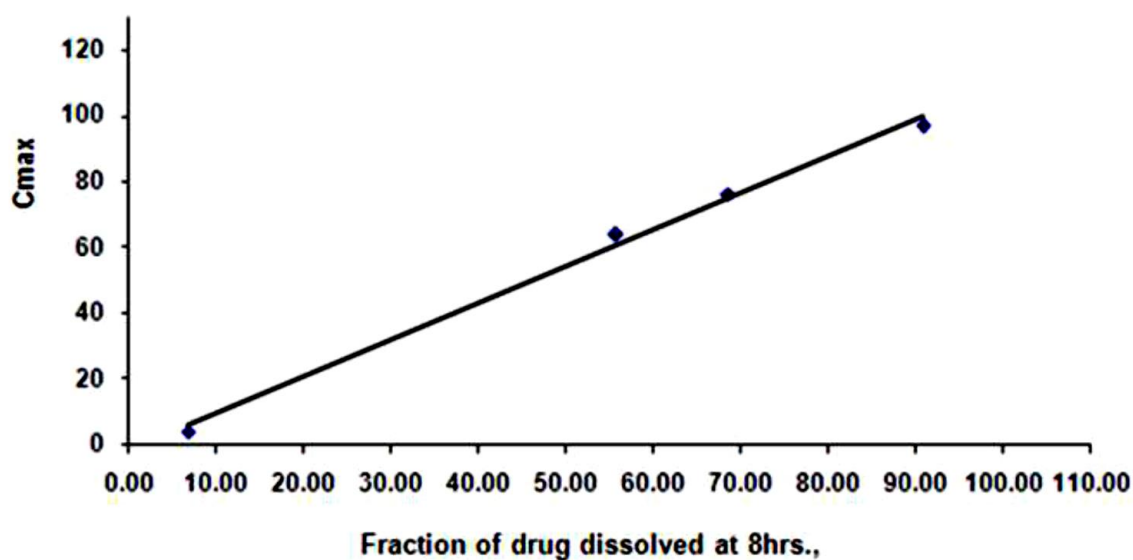


Figura 1-3. Gráfico ilustrativo de un modelo IVIVC de nivel C. (Nainar, Rajiah, Angamuthu, Prabakaran, & Kasibhatta, 2012).

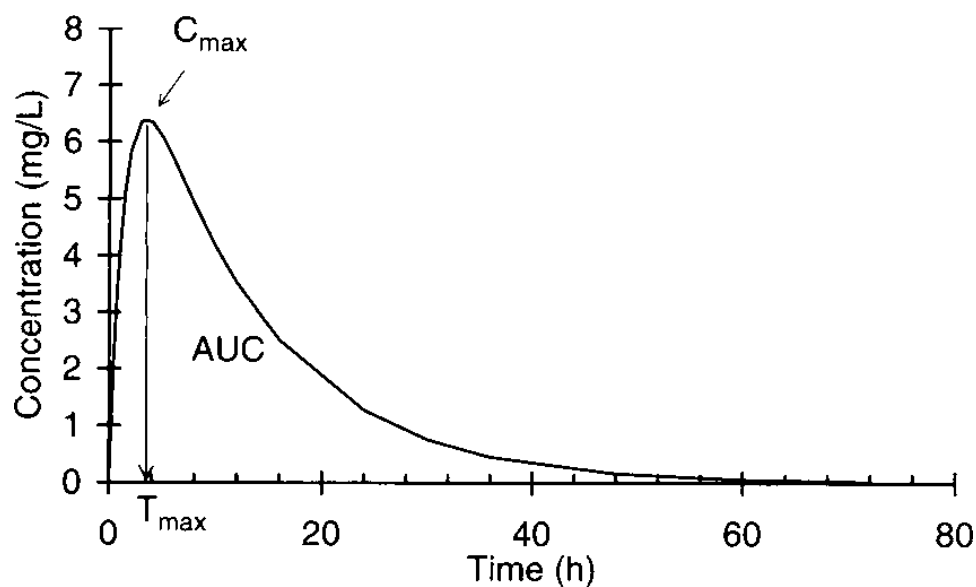


Figura 1-4. Gráfico que muestra el área bajo la curva (AUC) de la concentración plasmática vs tiempo; la concentración máxima (C_{max}) y el momento en que se produce la concentración máxima (T_{max}) se consideran parámetros de biodisponibilidad primaria. (Bauer, 2008)

CAPÍTULO III - Factores que afectan a la correlación *In Vitro* / *In Vivo*

3.1. Propiedades fisicoquímicas del fármaco

3.1.1. Factores que afectan a la solubilidad

- a. Polimorfismo
- b. Estado amorfo y solvatación
- c. Ácido libre, base libre o forma de la sal (naturaleza química)
- d. Complejación, soluciones sólidas y eutécticas
- e. Tamaño de partícula
- f. Tensoactivos

3.1.2. Factores que afectan el área superficial disponible para la disolución

- a. Tamaño de partícula
- b. Variables de fabricación
 - ❖ Las propiedades fisicoquímicas del fármaco pueden tener un papel primordial en el control de su disolución a partir de su forma de dosificación.
 - ❖ La solubilidad acuosa del fármaco es uno de los factores principales que determinan su velocidad de disolución.

- ❖ Algunos estudios indican que los datos de solubilidad del fármaco pueden usarse como un predictor aproximado de posibles problemas futuros con su biodisponibilidad. (Banakar, y otros, 1991).
- ❖ Algunas de las propiedades fisicoquímicas más importantes del fármaco que influyen en la velocidad de disolución se discuten a continuación.

3.1.2.1. Características de la fase sólida.

- ❖ Las características de la fase sólida del fármaco, tales como la amorficidad, la cristalinidad, el estado de hidratación y las estructuras polimórficas tienen una influencia significativa sobre la velocidad de disolución. (Banakar, y otros, 1991).
- ❖ Las formas anhidras se disuelven más rápidamente que la forma hidratada, son termodinámicamente más activas que los hidratos. P.ej. La ampicilina anhidra tiene una velocidad de disolución más rápida que el trihidrato. (Banakar, y otros, 1991).
- ❖ Las formas amorfas del fármaco tienden a disolverse más rápidamente que los materiales cristalinos (Por ejemplo, novobiocina, griseofulvina, fenobarbital, acetato de cortisona y cloranfenicol).
- ❖ Sin embargo, la velocidad de disolución del estolato amorfo de eritromicina es notablemente inferior a la forma cristalina del estolato de eritromicina. (Banakar, y otros, 1991).

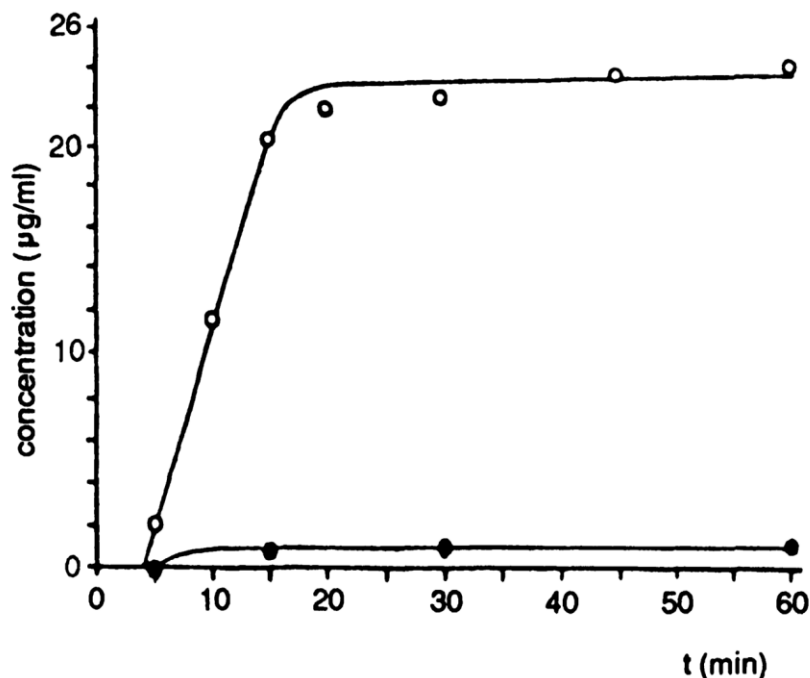


Figura 3-1.- Rendimiento de disolución del estolato de eritromicina. ○, Forma cristalina; ●, Forma amorfa. (Banakar, y otros, 1991).

3.1.2.2. Polimorfismo

- ❖ Las formas polimórficas de un fármaco son un indicativo de diferentes formas cristalinas. Con un cambio en la forma cristalina, hay un cambio en el nivel de energía de la redícula asociado a cada forma. (Banakar, y otros, 1991).
- ❖ Esta energía es responsable de propiedades fisicoquímicas tales como potencial de solubilización y velocidad de disolución.
- ❖ Las formas polimórficas metastables (energía de activación alta) tienen una mejor disolución que las formas estables.

- ❖ Este fenómeno es particularmente aplicable a los esteroides.
- ❖ Las modificaciones cristalográficas pueden influir significativamente en la disolución del fármaco, así como a la unidad de dosificación.
(Banakar, y otros, 1991).

3.1.2.3. Coprecipitación y/o complejación

- ❖ En la mayoría de los casos, se emplea coprecipitación y complejación para potenciar la disolución de la sustancia farmacológica. El mecanismo para la disolución mejorada puede ser la formación del estado energético del fármaco amorfo
- ❖ P.ej. Complejo hidroflumetiazida - PVP (Banakar, y otros, 1991).

3.1.2.4. Formación de Sales

- ❖ Es una de las técnicas comúnmente utilizadas para aumentar la solubilidad de un fármaco y la velocidad de disolución. Siempre se ha asumido que las sales de sodio se disuelven más rápidamente que sus ácidos insolubles correspondientes. Ej. Sales de sodio y potasio de Penicilina G, sulfa, fenitoína, barbitúricos, etc.
- ❖ Lo mismo ocurre con el fármaco de base débil, las sales de ácidos fuertes, tales como clorhidratos y sulfatos de bases débiles tales como epinefrina, tetraciclina se usan comúnmente debido a su alta solubilidad.

- ❖ Sin embargo, las bases libres de clortetraciclina y metaciclina fueron más solubles que la correspondiente sal clorhidrato a valores de pH gástrico, debido a la supresión de iones comunes. (Banakar, y otros, 1991).

3.1.2.5. Tamaño de partícula

- ❖ Existe una relación directa entre la superficie del fármaco y su velocidad de disolución. Debido a que el área superficial aumenta con la disminución del tamaño de partícula, se pueden lograr mayores velocidades de disolución mediante la reducción del tamaño de partícula.
- ❖ La micronización de un fármaco poco soluble para reducir el tamaño de partícula no es de ninguna manera una garantía de mejor disolución y biodisponibilidad.
- ❖ La micronización de polvos hidrófobos puede conducir a la agregación y flotación cuando el polvo se dispersa en el medio de disolución. Por lo tanto, el mero aumento en área superficial del fármaco no siempre garantiza un aumento equivalente en la velocidad de disolución. Mejor dicho, es el aumento en el área superficial "eficaz" o el área expuesta al medio de disolución y no el área superficial absoluta que es directamente proporcional a la velocidad de disolución.

- ❖ Los fármacos hidrófobos como la fenacetina, la aspirina, muestran una disminución de la velocidad de disolución ya que tienden a adsorber el aire en la superficie e inhiben su mojabilidad. Este problema se elimina por la evacuación de la superficie del aire adsorbido o por el uso de tensoactivos. Por lo tanto, estos fármacos *in vivo* muestran una excelente humectación debido a la presencia de tensoactivos naturales tales como sales biliares. (Banakar, y otros, 1991).

3.1.2.6. Factores relacionados con la composición y el método de fabricación

A. Comprimidos

- a. Cantidad y tipo del diluyente o carga y otros adyuvantes
- b. Tipo de fabricación de tabletas empleado
- c. Tamaño de gránulos y distribución de tamaño
- d. Cantidad y tipo de desintegrante y método de incorporación
- e. Cantidad y tipo de tensoactivo (si existe) y método de incorporación
- f. Fuerza de compresión y velocidad de compresión

B. Cápsulas

- a. Cantidad y tipo de diluyente y otros adyuvantes
- b. Método utilizado para reducir el volumen (granulación o slugging)

- c. Tamaño del gránulo o del polvo y distribución del tamaño
- d. Cantidad, tipo de lubricante y método de incorporación
- e. Cantidad, tipo de tensoactivo (si existe) y método de incorporación
- f. Presión aplicada durante el llenado
- g. Composición y propiedades de la cápsula

3.2. Factores relacionados con la composición de la formulación

- ❖ La mayoría de las formas farmacéuticas sólidas incorporan más de un excipiente para diversos fines junto con el ingrediente activo en la formulación. La velocidad de disolución de un fármaco puro puede alterarse significativamente cuando se mezcla con diversos adyuvantes.
- ❖ Estos adyuvantes incluyen diluentes, aglutinantes, lubricantes, agentes de granulación, desintegrantes, etc. (Banakar, y otros, 1991).

3.2.1. Excipientes y Aditivos

- ❖ Estudios con almidón sobre la velocidad de disolución de tabletas de ácido salicílico por el proceso de doble compresión seca muestran un aumento de tres veces en la velocidad de disolución cuando el contenido de almidón aumenta del 5 - 20%.

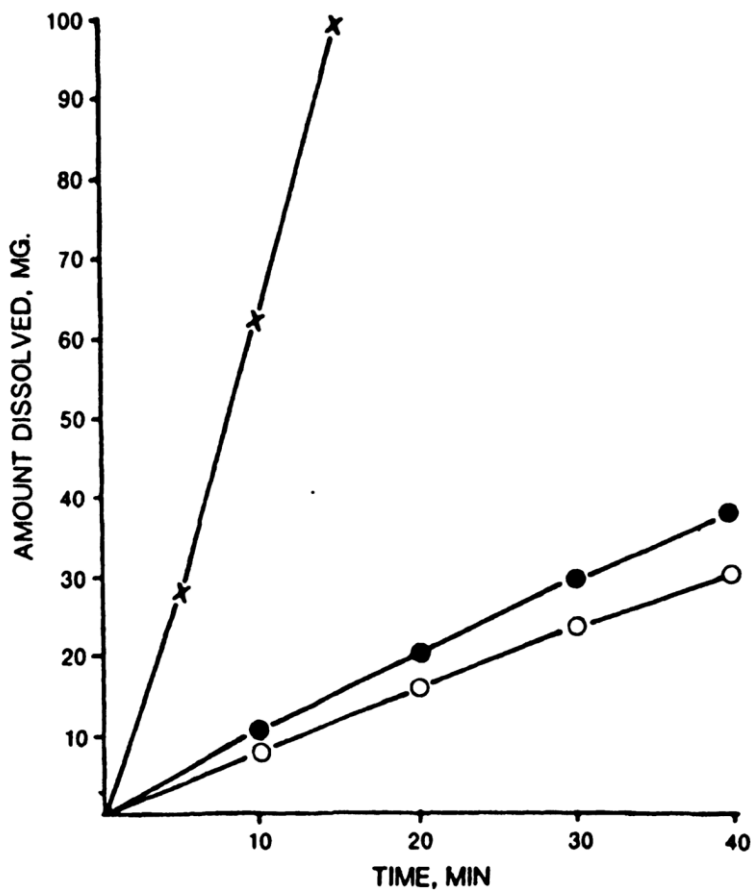


Figura 3-2.- Efecto de los aditivos farmacéuticos (almidón) en la disolución del ácido salicílico. ○, 5%; ●, 10%; x, 20% almidón granulado. (Banakar, y otros, 1991).

- ❖ Aquí las partículas de almidón forman una capa sobre la superficie de las partículas del fármaco hidrófobo que da como resultado el carácter hidrófilo a gránulos y por lo tanto aumenta el área superficial efectiva y la velocidad de disolución.
- ❖ Los diferentes tipos de aparato de disolución utilizados afectan la clasificación de las diferentes variedades de almidón. Con agitación fuerte, el orden es: almidón de papa > almidón de maíz > almidón de

arrurruz> almidón de arroz. Con agitación oscilante, se observa un orden diferente. Maíz> arroz> arrurruz> papa.

- ❖ La velocidad de disolución no sólo se ve afectada por la naturaleza del diluyente, sino que también se ve afectada por la dilución del excipiente (relación fármaco / excipiente).
- ❖ P.ej. En quinazolina compuesta, la velocidad de disolución aumenta a medida que la relación excipiente / fármaco aumenta de 3:1 a 7:1 a 11:1. (Banakar, y otros, 1991).

3.2.2. Aglutinantes y agentes de granulación

- ❖ Las tabletas de fenobarbital granuladas con solución de gelatina proporcionan una velocidad de disolución más rápida en el jugo gástrico humano que las preparadas usando Carboximetil Celulosa Sódica o Polietilenglicol 6000 como aglutinante.
- ❖ La gelatina proporciona carácter hidrofílico a la superficie del fármaco hidrófobo mientras que el PEG 6000 forma un complejo poco soluble con una solubilidad pobre y la CMC Sódica se convierte en su forma de ácido menos soluble al pH bajo del fluido gástrico.
- ❖ Incluso la gelatina obtenida a partir de diversos procesos y orígenes afecta la velocidad de disolución de las formas farmacéuticas. Usando fenobarbital como fármaco de ensayo se observa que la velocidad de

disolución es más rápida con gelatina al 2%, mientras que hay una disminución en la velocidad de disolución con un contenido de gelatina del 4%. Esto se debió a una mayor concentración que formó una película gruesa alrededor de la tableta al secar los gránulos. (Banakar, y otros, 1991).

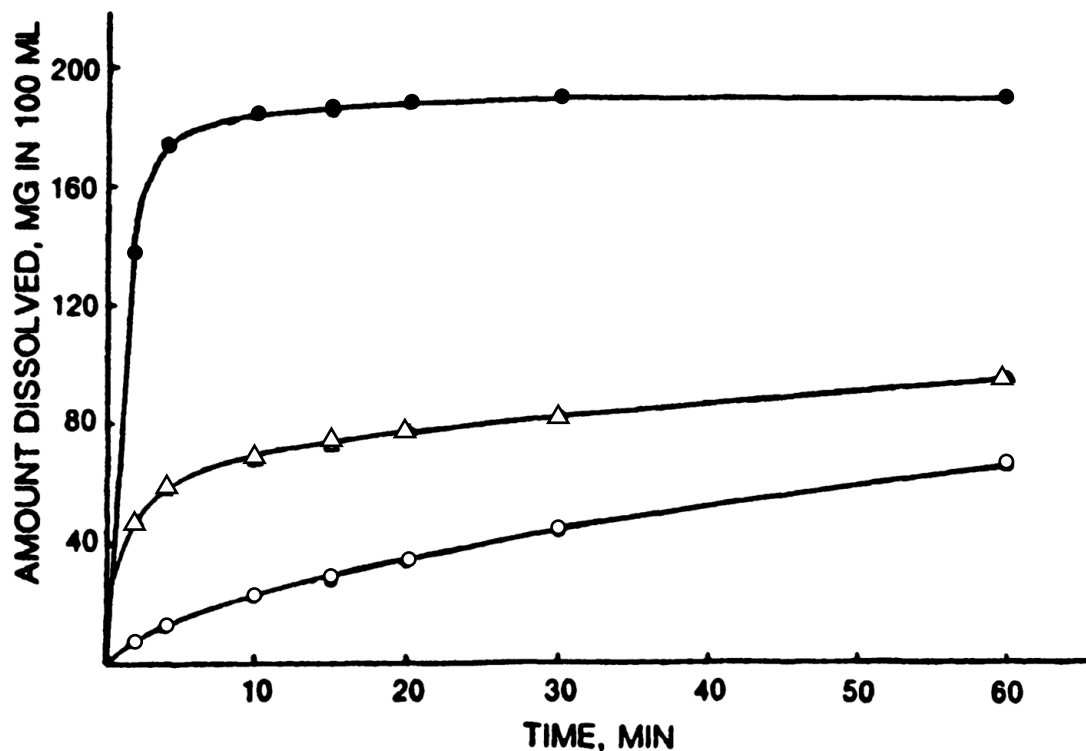


Figura 3-3.- Influencia de aglutinantes y agentes de granulación sobre la velocidad de disolución de los comprimidos de fenobarbital. ●, aglutinante de gelatina; Δ, CMC; ○, polietilenglicol 6000. (Banakar, y otros, 1991).

- ❖ El aglutinante hidrofílico aumenta la velocidad de disolución del fármaco pobremente humectable.
- ❖ Grandes cantidades de aglutinante aumenta la dureza y disminuye la desintegración y por tanto la velocidad de disolución de la tableta.

- ❖ Un aglutinante no acuoso tal como etilcelulosa retrasa la disolución del fármaco. (Banakar, y otros, 1991).

3.2.3. Agentes desintegrantes

- ❖ El tipo y la cantidad de agente desintegrante empleado en la formulación controlan significativamente la velocidad de disolución de la forma farmacéutica.
- ❖ El agente desintegrante añadido antes y después de la granulación afecta a la velocidad de disolución. Estudios de diversos agentes desintegrantes sobre la tableta de fenobarbital muestran que cuando se añade copagel (CMC sódica de baja viscosidad) antes de la granulación disminuye la velocidad de disolución, pero si se añade después no tiene ningún efecto sobre la velocidad de disolución y primojel (glicolato sódico de almidón de papa) para ser eficaz sobre todo en la adición después de la granulación.
- ❖ La celulosa microcristalina es un agente desintegrante muy bueno, pero a fuerza de compresión alta, puede retardar la disolución del fármaco.
- ❖ El almidón no sólo es un excelente diluyente, sino también un desintegrante superior debido a su hidrofiliidad y a sus propiedades de hinchamiento.
- ❖ La desintegración y la velocidad de disolución de desintegrantes con capacidad de hinchamiento moderada dependen en gran medida del

tiempo de mezclado del fármaco/excipiente premezclado con el lubricante. Por otra parte, los desintegrantes con una fuerte capacidad de hinchamiento, tal como glicolato sódico de almidón, apenas se vieron afectados por el tiempo de mezclado con el lubricante. (Banakar, y otros, 1991).

3.2.4. Lubricantes

- ❖ Los lubricantes que se incorporan comúnmente en la formulación de formas farmacéuticas sólidas caen predominantemente en la clase de compuestos hidrófobos.
- ❖ La naturaleza, la calidad, la cantidad y el método de adición del lubricante pueden afectar a la velocidad de disolución. Deben añadirse en una pequeña cantidad (1% o menos) y deben mezclarse suavemente durante un tiempo muy corto. La mezcla prolongada aumenta el tiempo de disolución.
- ❖ Los estearatos y el talco son de naturaleza hidrofóbica y tienden a retrasar la velocidad de disolución disminuyendo el área interfacial (superficie fármaco-disolvente eficaz) cambiando las características superficiales de los comprimidos, lo que reduce la humectabilidad y prolonga el tiempo de desintegración.
- ❖ Si se desea un efecto potenciador en la disolución de gránulos hidrófobos, se puede usar un lubricante soluble en agua tal como SLS (Lauril Sulfato Sódico) o CARBOWAXES. (Banakar, y otros, 1991).

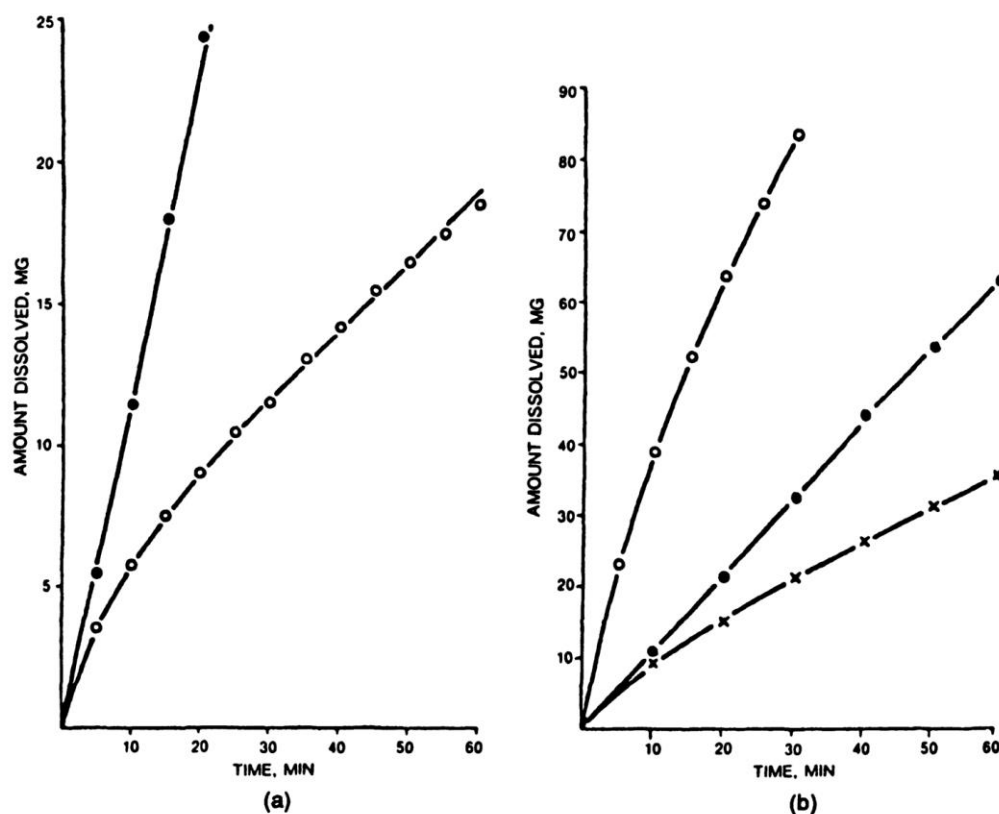


Figura 3-4.- Efecto de los cambios en la concentración de lubricante (estearato de magnesio, MgS) sobre la disolución del ácido salicílico, (a) ○, 3% MgS; ●, sin MgS; (b) x, 3% de MgS; ●, Sin MgS; ○, laurilsulfato sódico al 3%. (Banakar, y otros, 1991).

3.2.5. Tensoactivos

- ❖ Aumentan la velocidad de disolución del fármaco poco soluble. Esto se debe a la disminución de la tensión interfacial entre el fármaco y el medio de disolución, aumentando el área superficial eficaz, lo que a su vez da como resultado una velocidad de disolución más rápida.
- ❖ El método de incorporación de tensoactivo en las formulaciones farmacéuticas puede afectar notablemente las características de disolución del fármaco relativamente hidrófobo.

- ❖ P.ej. Tensoactivo no iónico el polisorbato 80 aumenta la velocidad de disolución de los gránulos de fenacetina. Dicho aumento es más pronunciado cuando el tensoactivo se pulveriza sobre gránulos que cuando se disuelve en gelatina como agente granulador. (Banakar, y otros, 1991).

3.2.6. Colorantes solubles en agua

- ❖ Se sabe que la velocidad de disolución del único cristal de sulfatiazol disminuye significativamente en presencia de FD & C Azul No.1. El efecto inhibitor está relacionado con la adsorción preferencial de las moléculas de colorante sobre la superficie del cristal. Inhiben el efecto de solubilización micelar de las sales biliares en el fármaco.
- ❖ Los colorantes catiónicos son más reactivos en concentraciones más bajas que los colorantes aniónicos. (Banakar, y otros, 1991).

3.2.7. Polímeros de recubrimiento

- ❖ Se encontró que comprimidos con recubrimiento con MC (methocel) presentan perfiles de disolución más bajos que los recubiertos con HPMC (hidroxipropilmetil celulosa) a 37°C. Las diferencias se atribuyen a la gelificación térmica de MC a una temperatura próxima a 37°, lo que crea una barrera para el proceso de disolución y básicamente cambia el medio de disolución. Este mecanismo es corroborado por el

hecho de que a temperatura por debajo del punto de gel y con agitación aumentada, el efecto desaparece. (Banakar, y otros, 1991).

3.3. Método de manufactura

3.3.1. Método de granulación

- ❖ El proceso de granulación en general mejora la velocidad de disolución del fármaco poco soluble. La granulación en húmedo se considera tradicionalmente superior a un procedimiento de compresión seca o doble. Mejora las velocidades de disolución de fármacos poco solubles brindando propiedades hidrofílicas a la superficie de los gránulos. Pero la excepción es el perfil de disolución de tabletas de salicilato sódico preparadas tanto por granulación húmeda como por compresión directa donde la disolución se observó más completa y rápida en este último caso.

- ❖ Una nueva tecnología denominada APOC "Fase Aglomerativa de Conminución" produce tabletas mecánicamente más fuertes con mayores velocidades de disolución que las producidas por granulación en húmedo. Un posible mecanismo es el aumento de la superficie interna de los gránulos producidos por el método APOC. (Banakar, y otros, 1991).

3.3.2. Tamaño del gránulo

- ❖ La naturaleza del gránulo afecta a la velocidad de disolución de la forma de dosificación. El tamaño del gránulo tiene poco efecto sobre la velocidad de disolución si los gránulos son relativamente blandos y se desintegran fácilmente. Sin embargo, si son más duros y se desintegran más lentamente, el tamaño del gránulo será importante y un aumento de tamaño causará una disminución en la velocidad de disolución.
(Banakar, y otros, 1991).

3.3.3. Fuerza de compresión

- ❖ El proceso de compresión influye en la densidad, porosidad, dureza, tiempo de disgregación y disolución de la tableta.
- ❖ Primera condición, a mayor fuerza de compresión aumentan la densidad y la dureza de la tableta, disminuye la porosidad y por lo tanto la penetrabilidad del disolvente en la tableta, retardando la humectabilidad formando una capa de sellado más firme y más eficaz por el lubricante y en muchos casos una unión más estrecha entre las partículas, disminuyendo la velocidad de disolución del comprimido. (Banakar, y otros, 1991).

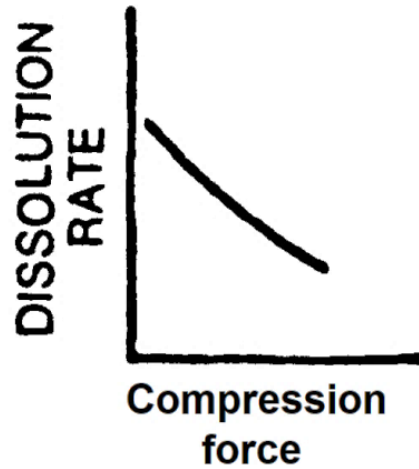


Figura 3-5.- Relación entre la fuerza de compresión aplicada durante la formación de comprimidos y la velocidad de disolución de los comprimidos (cuando aumenta la dureza). (Banakar, y otros, 1991).

- ❖ Segunda condición, una mayor fuerza de compresión causa deformación, trituración o fractura de partículas de fármaco en las más pequeñas o convierte gránulos esféricos en partículas en forma de disco con un gran aumento en el área superficial efectiva, aumentando así la velocidad de disolución. (Banakar, y otros, 1991).

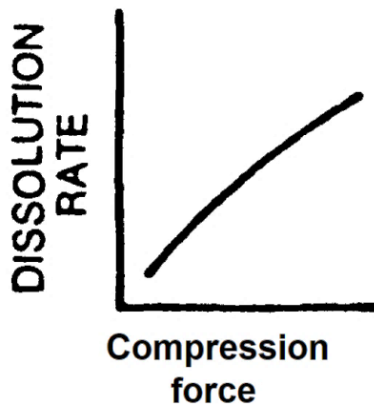


Figura 3-6.- Relación entre la fuerza de compresión aplicada durante la formación de comprimidos y la velocidad de disolución de los comprimidos (cuando hay deformación, trituración o fractura de las partículas). (Banakar, y otros, 1991).

- ❖ La combinación de ambas condiciones puede ocurrir

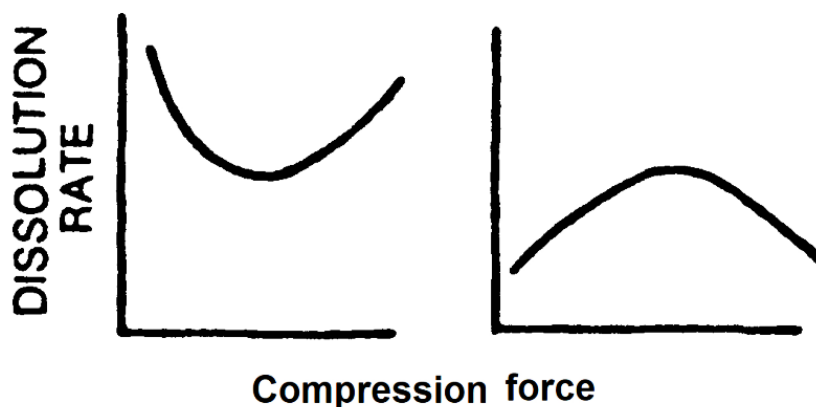


Figura 3-7.- Relación entre la fuerza de compresión aplicada durante la formación de comprimidos y la velocidad de disolución de los comprimidos (cuando hay aumento de la dureza combinado con deformación, trituración o fractura de las partículas). (Banakar, y otros, 1991).

3.3.4. Interacción fármaco-excipiente

- ❖ Estas interacciones se producen durante cualquier operación unitaria tal como mezcla, molienda, secado, y/o granulación resultando cambios en la disolución.
- ❖ La disolución de la prednisolona se encontró que dependía la duración del tiempo de mezclado con estearato de Mg

- ❖ Similar al incremento en el tiempo de mezclado de una formulación que contiene 97 a 99% de celulosa microcristalina u otro disgregante ligeramente hinchante dan como resultado un aumento en la velocidad de disolución.
- ❖ El polisorbato 80 utilizado como excipiente en cápsulas provoca la formación de formaldehído por autooxidación que provoca la formación de una película, desnaturalizando la superficie interna de la cápsula. Esto provoca una disminución en la velocidad de disolución de las cápsulas. (Banakar, y otros, 1991).

3.3.5. Almacenamiento de la forma farmacéutica

- ❖ El efecto del envejecimiento de comprimidos, cápsulas y otras formas farmacéuticas sólidas da lugar siempre a una disminución de la velocidad de disolución. Sin embargo, también se puede encontrar un aumento en la velocidad de disolución. En muchos casos, sin embargo, no hay efecto en absoluto.
- ❖ La velocidad de disolución de comprimidos de hidroclorotiazida, granulados con acacia exhiben una disminución en la velocidad de disolución durante 1 año de envejecimiento a temperatura ambiente. Se sabe que hay una disminución similar en comprimidos almacenados durante 14 días de 50-80 °C o durante 4 semanas a 37°C.
- ❖ Para tabletas granuladas con PVP (polivinilpirrolidona) no hay cambios al elevar la temperatura, sino ligera disminución a temperatura

ambiente. Comprimidos con almidón no presentan cambios en la velocidad de disolución ya sea a temperatura ambiente o a temperatura elevada. (Banakar, y otros, 1991, págs. 133-188).

CAPÍTULO IV - Utilidad de la correlación de perfiles de liberación de medicamentos *In vitro* – *In vivo*

Los ensayos de disolución *in vitro* son importantes para: (1) proporcionar el control del proceso y la garantía de calidad necesaria, (2) determinar las características más estables de liberación del producto a lo largo del tiempo; y (3) facilitar ciertas determinaciones y juicios regulatorios concernientes, por ejemplo, cambios menores en la formulación o cambio en el lugar de fabricación. Además, en ciertos casos, especialmente para formulaciones LP, el ensayo de disolución puede servir no sólo como un control de calidad para el proceso de fabricación, sino también como un indicador del desempeño de la formulación *in vivo*. Por lo tanto, uno de los objetivos principales para la elaboración y la evaluación de una IVIVC es establecer la prueba de disolución como sustituto para los estudios de bioequivalencia en humanos, lo cual puede reducir el número de estudios de bioequivalencia realizados durante el proceso de aprobación inicial, así como con ciertos cambios de aumento en escala y posteriores a la aprobación. Sin embargo, para las aplicaciones esbozadas a continuación, se deberá mostrar la capacidad del método de disolución *in vitro* para actuar como sustituto de las pruebas *in vivo* mediante una IVIVC cuya predictibilidad se haya demostrado. (Young, Devane, & Butler, 1997).

A continuación, se describe cómo una IVIVC se puede utilizar en la obtención de una exención para demostrar la biodisponibilidad *in vivo* y cómo un IVIVC puede ser utilizado para establecer especificaciones de disolución que aseguren consistentemente el desempeño *in vivo*. (Young, Devane, & Butler, 1997).

4.1. Bioexención para cambios en la fabricación de productos farmacéuticos

4.1.1. Categoría 1: Bioexenciones sin una IVIVC.

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

Donde la guía para la industria SUPAC-MR (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug, 1997): *Formas farmacéuticas orales de liberación modificada; aumento en escala y cambios posteriores a la aprobación: química, fabricación y controles, pruebas de disolución in vitro y documentación de bioequivalencia in vivo* recomienda un bioestudio, es posible conseguir bioexenciones para los mismos cambios realizados en concentraciones menores sin una IVIVC si:

- (1) todas las concentraciones son proporcionales en composición o cualitativamente iguales,
- (2) los perfiles de disolución *in vitro* de todas las concentraciones son similares,
- (3) todas las concentraciones tienen el mismo mecanismo de liberación,
- (4) se ha demostrado la bioequivalencia en la concentración más alta (comparando medicamento antes y después de ser modificado el método de manufactura) y
- (5) se ha demostrado la proporcionalidad de las dosis para este medicamento de LP. En este último caso, tal vez no haga falta documentar la proporcionalidad de las dosis si se ha demostrado la bioequivalencia en la concentración más

alta y más baja del medicamento comparando el medicamento cambiado y no cambiado para ambas concentraciones, según lo recomendado en SUPAC-MR (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug, 1997).

Para las situaciones anteriores, se pueden otorgar exenciones sin una IVIVC si se presentan los datos de disolución en cinco medios (por ejemplo, agua, HCl 0.1 N, buffer a pH 4.5, 6.8 y 7.5), y un comportamiento de disolución similar entre las formulaciones antes y después de la modificación demostrado en los cinco medios. (U.S. Department of health and human services Food and Drug Administration, 1997)

Es probable que se otorguen bioexenciones, según lo definido en SUPAC-MR (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug, 1997), que no necesiten ni pruebas de bioequivalencia ni una IVIVC en situaciones anteriores a la aprobación para medicamentos de LP de índice terapéutico tanto estrecho como no estrecho si se presentan los datos de disolución, según lo descrito en SUPAC-MR.

Comparación de perfiles de disolución: Se puede comparar los perfiles de disolución utilizando métodos independientes del modelo o dependientes del modelo. Se deben aplicar pruebas estadísticas apropiadas con justificaciones (por ejemplo, la ecuación f2) para comparar perfiles de disolución. Los perfiles de disolución se pueden comparar usando la siguiente ecuación que define un factor de similitud (f2):

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

donde **R_t** es el porcentaje disuelto promedio en el tiempo *t* del medicamento de referencia y **T_t** es el porcentaje disuelto promedio en el tiempo *t* del medicamento de prueba.

Un valor f_2 entre 50 y 100 sugiere que los dos perfiles de disolución son similares. Además, la diferencia media en cualquier punto de tiempo de muestreo de disolución no debe ser mayor que 15% entre el medicamento de referencia y los perfiles del biolote o lote del medicamento de prueba. Una referencia apropiada para esta comparación debe representar un perfil de disolución promedio derivado de al menos tres lotes recientes consecutivos de la formulación actual. Por último, los datos de disolución obtenidos bajo las condiciones de disolución compendiales (por ejemplo, medios, agitación), tanto en el medicamento de prueba como en el de referencia, deben estar dentro de las especificaciones.

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

A. IVIVC desarrollado con 2 formulaciones / velocidades de liberación

Es probable que se otorgue una bioexención a un producto farmacéutico de LP que usa una IVIVC elaborada con dos formulaciones/velocidades de liberación para:

- (1) cambios del sitio de fabricación según lo definido en SUPAC-MR Nivel 3 (U.S. Department of health and human services Food and Drug Administration, 1997);
- (2) cambios en excipientes que no controlan la liberación según lo definido en SUPAC-MR Nivel 3 (U.S. Department of health and human services Food and Drug Administration, 1997). Esto no incluye la eliminación completa o el reemplazo de excipientes.

B. IVIVC desarrollado con 3 formulaciones / velocidades de liberación

Es probable que se otorgue una bioexención para un producto farmacéutico de LP que utiliza una IVIVC elaborada con tres formulaciones/velocidades de liberación (o elaborada con dos formulaciones/velocidades de liberación evaluando la predicibilidad externa) para:

- (1) cambios de proceso según lo definido SUPAC-MR Nivel 3 (U.S. Department of health and human services Food and Drug Administration, 1997);
- (2) eliminación completa o sustitución de los excipientes que no controlan la liberación sin afectar al mecanismo de liberación prolongada;
- (3) cambios en los excipientes que controlan de liberación según lo definido en SUPAC MR nivel 3 (U.S. Department of health and human services Food and Drug Administration, 1997).

C. Bioexenciones para concentraciones menores

Si se desarrolla un IVIVC con la mayor concentración, se pueden conceder exenciones para cambios realizados en la concentración más alta y en cualquier concentración menor, siempre que estas sean proporcionales en composición o cualitativamente iguales y los perfiles de disolución *in vitro* de todas las concentraciones sean similares. (Young, Devane, & Butler, 1997).

D. Aprobación de nuevas concentraciones

Esta bioexención se aplica a concentraciones menores, dentro de la gama de dosificación que se haya establecido como segura y eficaz, si las nuevas concentraciones

son proporcionales en composición o son cualitativamente iguales, tienen el mismo mecanismo de liberación, tienen perfiles de disolución *in vitro* similares y se fabrican utilizando el mismo tipo de equipo y el mismo proceso en el mismo sitio que otras concentraciones con datos de biodisponibilidad disponibles. (Young, Devane, & Butler, 1997).

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

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

Cómo obtener bioexenciones de Categoría 2: La diferencia entre las medias predichas de C_{max} y AUC no deberá ser mayor del 10%, con base en los perfiles de

disolución del producto de mayor concentración y menor concentración. (Young, Devane, & Butler, 1997).

E. Cambios en los excipientes que controlan la liberación

Los cambios en los excipientes que controlan la liberación en la formulación deberán estar dentro de la gama de excipientes que controlan la liberación de la correlación establecida. (Young, Devane, & Butler, 1997).

F. Cómo obtener bioexenciones de Categoría 2 de tipo A, B Y C (punto 4.1.2):

La diferencia entre las medias predichas de C_{max} y AUC no deberá ser mayor al 20% comparada con el producto de referencia y, donde sea apropiado, la formulación nueva deberá cumplir con las especificaciones de disolución compendial. (Young, Devane, & Butler, 1997).

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

Si se evalúa la predictibilidad externa del IVIVC, se pueden conceder las siguientes exenciones si se ha estudiado un mínimo de 2 formulaciones / velocidad de liberación para el desarrollo del IVIVC. (Young, Devane, & Butler, 1997).

A. Situaciones en las cuales se podrá otorgar bioexenciones. Es probable que se otorgue una bioexención para un producto farmacéutico de LP que usan una IVIVC para:

(1) cambios de proceso según lo definido en SUPAC-MR Nivel 3 (U.S.

Department of health and human services Food and Drug Administration, 1997);

(2) eliminación o el reemplazo de los excipientes que no controlan la liberación según lo definido en SUPAC-MR (U.S. Department of health and human services Food and Drug Administration, 1997); y

(3) cambios en los excipientes que controlan la liberación según lo definido en SUPAC-MR Nivel 3 (U.S. Department of health and human services Food and Drug Administration, 1997).

B. Bioexenciones para concentraciones menores

Si se elabora una IVIVC con la concentración más alta, se podrán otorgar exenciones para cambios realizados en la concentración más alta y cualquier concentración más baja, si estas son proporcionales en composición o son cualitativamente iguales, los perfiles de disolución *in vitro* de todas las concentraciones son similares y todas las concentraciones tienen el mismo mecanismo de liberación. (Young, Devane, & Butler, 1997), (U.S. Department of health and human services Food and Drug Administration, 1997).

C. Aprobación de nuevas concentraciones

Esta bioexención se aplica a concentraciones menores, dentro de la gama de dosificación establecida como segura y eficaz, siempre que las nuevas concentraciones sean

proporcionales en composición o sean cualitativamente iguales, tengan el mismo mecanismo de liberación, tengan perfiles de disolución *in vitro* similares y se fabriquen utilizando el mismo tipo de equipo, el mismo proceso en el mismo sitio que las otras concentraciones cuyos datos de biodisponibilidad están disponibles. (Young, Devane, & Butler, 1997), (U.S. Department of health and human services Food and Drug Administration, 1997).

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

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

Cómo obtener bioexenciones de Categoría 3C: La diferencia en los promedios predichos de *C_{max}* y *AUC* no deberá ser mayor del 10%, con base en los perfiles de disolución del producto de mayor concentración y menor concentración. (Young, Devane, & Butler,

1997), (U.S. Department of health and human services Food and Drug Administration, 1997).

- D. Cambios en los excipientes que controlan la liberación.** Los cambios en los excipientes que controlan la liberación en la formulación deberán estar dentro de la gama de excipientes que controlan la liberación de la correlación establecida.
- E.** Cómo obtener bioexenciones de Categoría 3A y 3B: La diferencia en los promedios predichos de C_{max} y AUC no deberá ser mayor del 20% en comparación con el del producto de referencia y donde sea apropiado, la nueva formulación debe cumplir con las especificaciones de disolución.

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

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

- A.** Es probable que se otorguen bioexenciones de Categoría 2 y Categoría 3 con una IVIVC adecuadamente desarrollada, con una formulación/velocidad de liberación.

Se podrán otorgar bioexenciones si se presentan los datos de disolución en el medio compendial y en otros tres medios (p.ej. agua, HCl 0.1 N, tampón a un pH de 6.8) y se aplican las siguientes condiciones:

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

➤ Comparación de perfiles de disolución

Se puede comparar los perfiles de disolución utilizando métodos independientes del modelo o dependientes de modelo. Se describe un enfoque independiente del modelo que utiliza un factor de similitud y criterios de comparación en SUPAC-MR. (U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug, 1997).

B. Cómo obtener bioexenciones de Categoría 4

La diferencia en los promedios predichos de C_{max} y AUC no deberán ser mayores del 20% en comparación con el del producto de referencia y, donde sea apropiado, la formulación nueva deberá cumplir las especificaciones de solución compendial.

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

- A.** Aprobación de una nueva formulación de un producto farmacéutico de LP aprobado cuando la nueva formulación tiene un mecanismo de liberación distinto.
- B.** Aprobación de una dosificación más alta o más baja que las dosis cuya seguridad y eficacia se hayan probado en ensayos clínicos.
- C.** Aprobación del producto de LP de otro patrocinador aun con el mismo mecanismo para controlar la liberación.
- D.** Aprobación de un cambio en formulación que involucra un excipiente que controla la no liberación en el producto medicinal que puede afectar significativamente la absorción del fármaco. (Young, Devane, & Butler, 1997), (U.S. Department of health and human services Food and Drug Administration, 1997).

Conclusiones y recomendaciones

Conclusiones

Debido a que una gran cantidad de condiciones se deben cuidar antes durante y después del desarrollo de un producto farmacéutico, es que se vuelve tan importante y una poderosa herramienta la correlación *in vivo in vitro*, ya que esta busca idealmente, demostrar la relación entre los parámetros críticos de la formulación y el rendimiento de la forma farmacéutica, *in vitro* e *in vivo*. Debido al poder de esta herramienta, el rendimiento biológico óptimo puede ser considerado como un sustituto de los estudios de bioequivalencia.

En un modelo *in vitro* se puede imitar o reproducir el entorno GI que es altamente complejo y dinámico, y se puede predecir el rendimiento *in vivo* de formas farmacéuticas sólidas orales, aunque, es más probable que una IVIVC se use en formas de dosificación de Liberación Prolongada en las que el medicamento la absorción está regularmente limitada por la liberación del fármaco, también se puede usar en formas de Liberación Inmediata.

Un modelo IVIVC, debe integrar características físicas, químicas, fisicoquímicas y biológicas de la sustancia activa, el diseño de la forma farmacéutica e interacción con el tracto gastrointestinal. También es importante hacer que la IVIVC sea una parte esencial en el programa de desarrollo de la forma farmacéutica y así una vez que la IVIVC se haya desarrollado y validado, la prueba predictiva *in vitro* se puede utilizar como una herramienta altamente confiable para el control de la calidad y como un sustituto de los estudios *in vivo* y una guía para establecer especificaciones *in vitro* que sean significativas.

Recomendaciones

Las IVIVC para formas de dosificación no orales son muy escasas y es necesario realizar más investigaciones para el desarrollo de métodos de disolución y permeación que sean más significativos.

Es muy recomendable que las metodologías *in vitro* basadas en una IVIVC, estén adecuadas para su implementación en laboratorios de desarrollo farmacéutico, de tal manera que se puedan dar todos los cambios potenciales en el proceso.

Aún hay algunas interrogantes en cuanto al sistema Gastro Intestinal y existen discrepancias entre el comportamiento *in vitro* y el rendimiento *in vivo*, para esto se recomienda mayor investigación, con estudios experimentales poniendo énfasis en técnicas *in vivo* y con esto, la aplicación de nuevas teorías o nuevos enfoques matemáticos sobre los procesos de liberación *in vivo*, difusión, tránsito y absorción, de tal modo que puedan ser explicadas dichas discrepancias por los experimentos *in vitro*.

Bibliografía

1. (s.f.). Obtenido de <http://www.drug-dev.com/Main/Back-Issues/IVIVC-An-Important-Tool-in-the-Development-of-Drug-256.aspx>
2. (s.f.). Obtenido de <https://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm200739.htm>
3. Baena, Y., & Ponce D'León, L. (2008). Importancia y fundamentación de sistema de clasificación biofarmacéutico, como base de la exención de estudios de biodisponibilidad y bioequivalencia in vivo. *Revista Colombiana de Ciencias Químico-Farmacéuticas*, 37 (1), 18 - 32. doi:10.15446/rcciquifa
4. Banakar, U., Hanson, W., Lathia, C., Paul, A., Vetticaden, S., & Wood, J. (1991). *Pharmaceutical Dissolution Testing*. Boca Ratón FL.: CRC Press.
5. Bauer, L. (2008). *Applied Clinical Pharmacokinetics*. New York: Mc Graw-Hill.
6. Carrión Recio, D., González Delgado, C. A., Olivera Ruano, L., & Correa Fernández, A. (1999). Bioequivalencia. Introducción a la correlación In vivo - In vitro. Parte I. *Revista Cubana de farmacia*, 33(2), 137 - 142.
7. Dressman, J., & Krämer, J. (Edits.). (2005). *Pharmaceutical dissolution testing*. Boca Raton, FL: Taylor & Francis Group.
8. Edwards, L. (1951). The dissolution and diffusion of aspirin in aqueous media. *Transactions of the Faraday Society*, 47, 1191-1210.
9. Efron, B., & Tibshirani, R. (1993). *An introduction to the bootstrap*. (D. Cox, D. Hinkley, N. Reid, D. Rubin, & B. Silverman, Edits.) New York: Springer-Science+Business media, B.V.
10. Efron, B., & Tibshirani, R. (1993). *An introduction to the bootstrap*. New York: Chapman & Hall.
11. González Álvarez, I., Cabrera Pérez, M. Á., & Bermejo Sanz, M. (2015). *Metodologías biofarmacéuticas en el desarrollo de medicamentos*. Elche, Alicante, España: Universitas Miguel Hernández.
12. Jung Cook, H., de Anda Jáuregui, G., Rubio Carrasco, K., & Mayet Cruz, L. (2012). Comparación de perfiles de disolución. Impacto de los criterios de

diferentes agencias regulatorias en el cálculo de f2. *Revista Mexicana de ciencias farmacéuticas*, 43(3), 67 - 71.

13. Lu, Y., Kim, S., & Park, K. (2011). In vitro–in vivo correlation: Perspectives on model development. *International Journal of Pharmaceutics*, 418, 142-148.
14. Murthy, D. C., Sunkara, G., & Young, D. (Edits.). (2007). *Pharmaceutical Product Development In Vitro- In Vivo Correlation*. New York, NY: Informa Healthcare USA, Inc.
15. Nainar, S., Rajiah, K., Angamuthu, S., Prabakaran, D., & Kasibhatta, R. (Abril de 2012). Biopharmaceutical Classification System in Invitro/ In-vivo Correlation: Concept and Development Strategies in Drug Delivery. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*, 11(2), 319-329.
16. Nelson, E. (1957). Solution rate of theophylline salts and effects from oral administration. *Journal of the american pharmaceutical association*, 46(10), 608-614.
17. Niazi, S. (2007). *Handbook of bioequivalence testing*. Nueva York: Informa Healthcare.
18. Qiu, Y., Chen, Y., Zhang, G., Yu, L., & Mantri, R. (Edits.). (2017). *Developing Solid oral Dosage Forms Pharmaceutical Theory & Practice*. London: Academic Press.
19. Skelly, J. P. (Febrero de 1987). Report of the workshop on controlled release dosage forms: Issues and controversies. *Pharmaceutical research*, 4(1), 75-77.
20. Skelly, J. P. (Septiembre de 1988). Report of the workshop on controlled release dosage forms: Issues and controversies. *Clinical research practices and drug regulatory affairs*, 6(1), 1-15.
21. Skelly, J. P. (Septiembre de 1990). Report of the workshop on in vitro and in vivo testing and correlation for oral controlled modified release dosage forms. *Journal of pharmaceutical sciences*, 79(9), 849-854.
22. Skelly, J. P. (1993). Workshop report Scaleup of oral extended release dosage forms. *Pharmaceutical research*, 10(12), 1800-1805.
23. Swarbrick, J. (Ed.). (2007). *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology* (Vol. I). New York, NY: Informa Healthcare.
24. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration. (1999). SUPAC- IR/MR: Immediate Release and Modified Release Solid Oral Dosage Forms. *Manufacturing Equipment Addendum*, 1-40.

25. U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug. (1997). SUPAC-MR: Modified Release Solid Oral Dosage Forms. *Guidance for Industry*, 1-52.
26. U.S. Department of health and human services Food and Drug Administration. (1997). Dissolution Testing of Immediate Release Solid Oral Dosage Forms. *Guidance for Industry*, 1-11.
27. U.S. Department of health and human services Food and Drug Administration. (1997). Extended release oral dosage forms: development, evaluation, and application of In vitro/ In vivo correlations. *Guidance for industry*, 1-24.
28. U.S. Department of health and human services Food and Drug Administration. (2003). Guidance for Industry Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products: General Considerations. *Guidance for Industry*, 1-23.
29. United States Pharmacopeia. (1988). In vitro/In Vivo correlation for extended-Release oral dosage forms. *USP Pharmacopeial Forum*, 4160-4161.
30. United States Pharmacopoea. (2017). <1088> *Evaluación In Vivo e In Vitro de formas farmacéuticas* (40 ed., Vol. I).
31. Williams, J. A. (2012). *Predictive Approaches in Drug Discovery and Development: Biomarkers and In Vitro / In Vivo Correlations*. (J. Williams, R. Lalonde , J. Koup, D. Christ, & S. Ekins, Edits.) Hoboken, New Jersey: Advisory Board.
32. Yehia Eid, S., Zaki El-Readi, M., Hassan Fatani, S., Mohamed Nour Eldin, E. E., & Wink, M. (2015). Natural Products Modulate the Multifactorial Multidrug Resistance of Cancer. *Scientific Research Publishing*(6), 146-176.
33. Young, D., Devane, J., & Butler, J. (Edits.). (1997). *In Vitro-In Vivo Correlations*. New York: Plenum Press.

Glosario

ABC o AUC (por sus siglas en inglés): Área bajo la curva; la integral de la curva de concentración plasmática vs. tiempo.

ANDA: Los estudios de BE son un componente crítico de las presentaciones de ANDA. El propósito de estos estudios es demostrar BE entre un producto farmacéutico genérico equivalente y el correspondiente medicamento de referencia. Junto con la determinación de la equivalencia farmacéutica, el establecimiento de BE permite una conclusión que regule de la equivalencia terapéutica.

Aplicación (aplicada a la correlación *in vitro* / *in vivo*). El uso de una correlación *in vitro* / *in vivo* en el establecimiento de especificaciones de disolución y/ o como soporte para la exención de estudios de bioequivalencia *in vivo*.

Batch. Una cantidad específica de un fármaco (producto) u otro material producido de acuerdo con una única orden de fabricación durante el mismo ciclo de fabricación y destinado a tener carácter y calidad uniformes, dentro de los límites especificados.

Biodisponibilidad. La velocidad y el grado en que el ingrediente activo o restos de éste se absorben a partir de un producto farmacéutico y se hace disponible en el sitio activo del fármaco.

Bioexención: Una bioexención es una exención otorgada por la FDA que permite evitar estudios de biodisponibilidad *in vivo* y / o estudios de bioequivalencia. Un modelo IVIVC predictivo y confiable puede servir como base para las bioexenciones, permitiendo

reducción de tiempo y costos durante el desarrollo de productos farmacéuticos. Para las formas de dosificación de liberación inmediata, el desarrollo exitoso de los modelos de IVIVC puede estar limitado a los compuestos de Clase 2 y Clase 3 clasificados bajo el BCS (Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, por sus siglas en inglés), lo que restringe la aplicación de bioexenciones a estas clases de compuestos. Sin embargo, de acuerdo con las directrices de la FDA también se pueden solicitar bioexenciones para compuestos de Clase 1, siempre que los fármacos se solubilizan en el fluido gástrico con la suficiente rapidez para que el vaciado gástrico no se convierta en el paso limitante de la velocidad. La situación para las formas de dosificación de liberación prolongada (ER) es más compleja, ya que los factores considerados en el BCS (es decir, la solubilidad y la permeabilidad intestinal) son insuficientes para predecir la velocidad y el grado de disolución de los fármacos ER. A pesar de estas limitaciones, la FDA ha publicado importantes pautas para establecer IVIVC para formas de dosificación de ER.

Biolote. El lote de fármaco formulado con fines de evaluación farmacocinética en un estudio de biodisponibilidad o bioequivalencia. Este lote es típicamente 10% tan grande como un lote de producción o por lo menos 100,000 unidades.

Bootstrapping. Un método de re-muestreo computarizado para estimar la precisión de determinaciones estadísticas, por ejemplo, errores estándar e intervalos de confianza.

Cambio en el sitio de fabricación. La reubicación del proceso de fabricación de una sustancia o forma farmacéutica de un edificio no contiguo a otro.

C_{max}: Concentración plasmática máxima.

Composición (Fórmula de Lote). Una lista completa de los ingredientes y sus cantidades que se utilizarán para la fabricación de un lote representativo del producto farmacéutico. Todos los ingredientes deben incluirse en la fórmula del lote, independientemente de si permanecen en el producto terminado (Guía para la presentación de documentación para la fabricación y control de los productos farmacéuticos, FDA, febrero de 1987).

Convulsión. Predicción de concentraciones plasmáticas de fármaco utilizando un modelo matemático basado en la integral de convolución. Por ejemplo, se puede usar la siguiente ecuación integral de convolución para predecir la concentración plasmática ($c(t)$) resultante del curso del tiempo de velocidad de absorción (r_{abs})

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

la función C_{δ} representa el curso de tiempo de concentración que resultaría de la absorción instantánea de una cantidad unitaria de fármaco y se estima típicamente a partir de un bolo intravenoso.

Correlación. Tener una conexión entre sí, o una relación mutua. Típicamente para la correlación *in vitro* / *in vivo*, se busca una relación entre la velocidad de disolución *in vitro* y la velocidad de entrada (absorción) *in vivo*.

Correlación de nivel A. Modelo matemático predictivo para la relación entre todo el curso de tiempo de disolución / liberación *in vitro* y todo el curso de tiempo de respuesta

in vivo (por ejemplo, el tiempo transcurrido de la concentración de fármaco en plasma o la cantidad de fármaco absorbido).

Correlación de Nivel B. Modelo matemático predictivo que relaciona los parámetros que caracterizan los cursos de tiempo *in vitro* e *in vivo*, por ejemplo, los modelos que relacionan el tiempo de disolución *in vitro* promedio con el tiempo de disolución *in vivo* promedio, el tiempo de disolución promedio *in vitro* con el tiempo promedio de residencia *in vivo*, o la constante de velocidad de disolución *in vitro* con la constante de velocidad de absorción.

Correlación de nivel C. Modelo matemático predictivo que relaciona la cantidad disuelta *in vitro* en un momento específico (o el tiempo requerido para la disolución *in vitro* de un porcentaje fijo de la dosis, por ejemplo, $T\%$) y un parámetro de resumen que caracteriza el curso del tiempo *in vivo*, por ejemplo, C_{max} o AUC .

Correlación *In Vitro* / *In Vivo*. Un modelo matemático predictivo que describe la relación entre una propiedad *in vitro* de una forma de dosificación de liberación prolongada (usualmente la velocidad o extensión de la disolución o liberación del fármaco) y una respuesta *in vivo* relevante (por ejemplo, concentración de fármaco en plasma o cantidad de fármaco absorbido).

Deconvolución. Estimación del curso del tiempo de entrada de fármaco (usualmente absorción o disolución *in vivo*) utilizando un modelo matemático basado en la integral de convolución. Por ejemplo, el curso del tiempo de la tasa de absorción (r_{abs}) que resultó en las concentraciones plasmáticas ($c(t)$) puede estimarse resolviendo la siguiente ecuación integral de convolución para r_{abs}

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

la función C_{δ} representa el curso de tiempo de concentración que resulta de la absorción instantánea de una cantidad unitaria de fármaco y se estima típicamente a partir de un bolo intravenoso.

Desarrollo. Establecimiento de una correlación *in vitro* / *in vivo*.

Disolución *In Vivo*. Es el proceso de disolución del fármaco en el tracto gastrointestinal.

Ecuación Hill (Función D_{max}). En el contexto de este documento, esto se usa comúnmente para modelar la relación entre el tiempo t y el % disuelto D con una relación matemática como se muestra a continuación:

$$D = \frac{D_{max} * t^Y}{D_{50}^Y + t^Y}$$

Error absoluto promedio de predicción (PE_{abs}). Esta es una medida del error de predicción calculada usando la siguiente ecuación:

$$PE_{abs} = \frac{1}{\sum_{k=1}^y n_k} \sum_{k=1}^N \sum_{i=1}^{n_k} |O(t_{ki}) - P(t_{ki})|$$

n = número de tiempos de muestreo para la k-ésima formulación

N = número de formulaciones

$O(t)$ = respuesta observada *in vivo* a la k-ésima formulación en el i-ésimo tiempo de muestreo

$P(t)$ = respuesta pronosticada *in vivo* a la k-ésima formulación en el i-ésimo tiempo de muestreo

Excipiente que no controla la liberación (Variable de composición no crítica).

Un excipiente en la forma farmacéutica final que no tiene efecto sobre la liberación de la sustancia farmacológica activa.

Excipiente de control de la liberación (Variable de composición crítica). Un ingrediente en la forma farmacéutica final cuya función principal es extender la liberación de la sustancia farmacológica activa.

f₂: Parámetro que define la similitud de dos perfiles de liberación *in vitro* de fármacos. es la transformación logarítmica del recíproco de la raíz cuadrada de la suma de los errores al cuadrado y es una medida de la similitud entre las curvas de disolución obtenidas de los productos de prueba y de referencia.

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

donde n = número de puntos de tiempo de muestreo, R = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de referencia y T = porcentaje disuelto promedio en el tiempo t del medicamento de prueba.

Fármacos de Índice Terapéutico Estrecho. Según la FDA un índice terapéutico estrecho supone:

- a. Una diferencia menor de 2 veces entre las dosis medias letal y efectiva.
- b. Una diferencia menor de 2 veces entre las concentraciones mínimas tóxica y efectiva.
- c. El uso seguro y eficaz del fármaco requiere valoración cuidadosa de la dosis y control del paciente.

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

Liberación *in Vitro*. Liberación de fármaco a partir de una forma farmacéutica, medida en un aparato de disolución *in vitro*.

Liberación *In Vivo*. Liberación de fármaco a partir de una forma farmacéutica medida por estudios farmacocinéticos en seres humanos (pacientes o voluntarios sanos).

Liberación prolongada. Permite una reducción en la frecuencia de dosificación en comparación con la presentada como una forma de dosificación convencional (por ejemplo, como una solución o una forma de dosificación de liberación inmediata).

Lote. Parte o conjunto de entidades específicas e identificadas, que tienen características y calidad uniformes dentro de límites especificados o, en el caso de un producto farmacéutico producido por proceso continuo, una cantidad específica identificada producida en una unidad de tiempo o cantidad de una manera que asegura su carácter y calidad uniformes dentro de los límites especificados.

Mecanismo de Liberación. El proceso por el cual la sustancia activa se libera de la forma de farmacéutica.

Medicamento. Una forma de dosificación terminada, por ejemplo, tableta, cápsula o solución, que contiene una sustancia o fármaco, generalmente, pero no necesariamente, en asociación con uno o más de otros ingredientes.

Método de Disolución Significativo. Un ensayo de disolución *in vitro* que ha demostrado ser directamente correlacionable con la absorción *in vivo*.

Momentos Estadísticos. Son parámetros que describen las características de los tiempos de concentración plasmática (área, tiempo de residencia media y varianza del tiempo de residencia media) y de la velocidad de excreción urinaria.

NDA. documento mediante el cual un fabricante farmacéutico o su agente solicita autorización a la Administración de Drogas y Alimentos de los Estados Unidos (FDA) para obtener una licencia para comercializar un medicamento para una o más indicaciones específicas; además de una descripción química y farmacológica del fármaco, la solicitud debe mostrar los resultados de ensayos clínicos realizados con respecto a la indicación para la cual se solicita una licencia.

Predictibilidad. La predictibilidad de un modelo IVIV se relaciona con la verificación de que tan bien el modelo describe los resultados *in vivo* de un conjunto de pruebas a partir de datos *in vitro*, así como de los datos que se utilizaron para desarrollar la correlación.

Productos farmacéuticos bioequivalentes. Equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas cuya velocidad y extensión de absorción no muestran una diferencia significativa cuando se administran a la misma dosis molar del resto terapéutico bajo condiciones experimentales similares, ya sea dosis única o dosis múltiple. Algunos equivalentes farmacéuticos o alternativas farmacéuticas pueden ser equivalentes en el grado de su absorción, pero no en su tasa de absorción y, sin embargo, pueden considerarse bioequivalentes porque tales diferencias en la tasa de absorción son intencionales y se reflejan en el etiquetado, no son esenciales para el logro de concentraciones de fármaco eficaces en uso crónico, o se consideran médicamente insignificantes para el fármaco estudiado en particular.

Raíz Cuadrada Media del Error de Predicción (PE_{rms}). Esta es la medida del error de predicción calculada usando la siguiente ecuación:

$$PE_{rms} = \sqrt{\frac{1}{\sum_{k=1}^N n_k} \sum_{k=1}^N \sum_{i=1}^{n_k} [O(t_{ki}) - P(t_{ki})]^2}$$

n = número de tiempos de muestreo para la k-ésima formulación

N = número de formulaciones

$O(t_{ki})$ = respuesta observada *in vivo* a la k-ésima formulación en el tiempo de muestreo i .

$P(t_{ki})$ = respuesta pronosticada *in vivo* a la k-ésima formulación en el tiempo de muestreo i .

Tiempo Medio de Absorción (MAT). Este es el tiempo medio requerido para que el fármaco alcance la circulación sistémica desde el momento de su administración. Esto se denomina comúnmente como el tiempo medio implicado en los procesos de liberación y absorción *in vivo* tal como ocurren en el compartimento de entrada y se estima como

$$MAT = MRT_{oral} - MRT_{i.v}$$

Tiempo medio de disolución (MDT). Esto refleja el tiempo medio para que el fármaco se disuelva.

Tiempo medio de disolución *in vitro* (MDT_{vitro}). Este es el tiempo medio para que el fármaco se disuelva bajo condiciones de disolución *in vitro*. Esto se calcula usando la siguiente ecuación:

$$MDT_{vitro} = \frac{\int_0^{\infty} (M_{\infty} - M(t)) dt}{M}$$

Tiempo medio de disolución *in vivo* (MDT_{vivo}). Para un producto farmacéutico sólido, el tiempo medio de disolución *in vivo* es: $MDT_{sólido} = MRT_{sólido} - MRT_{solución}$. Esto refleja el tiempo medio para que el fármaco se disuelva *in vivo*.

Tiempo medio de residencia (MRT). Esto es el tiempo promedio que el fármaco reside en el cuerpo. MRT también puede considerarse como el tiempo medio de tránsito.

$$MRT = AVMC / AVC.$$

Tmax: tiempo hasta la concentración máxima.

Validación cruzada. Un método estadístico para estimar el error de predicción.

Validación, evaluación. Es un término amplio que abarca técnicas experimentales y estadísticas utilizadas durante el desarrollo y la evaluación de una correlación que ayuda a decidir si la correlación es tanto predictiva como de buena calidad.

Validación. "Establecer evidencia documentada que proporcione un alto grado de seguridad de que un proceso específico producirá consistentemente un producto que cumpla con sus especificaciones y atributos de calidad predeterminados"

Velocidad de Liberación. Cantidad de fármaco liberado por unidad de tiempo como se define mediante pruebas *in vitro* o *in vivo*.

Weibull, función. Este es uno de los modelos utilizados para ajustar el perfil de disolución, como se muestra en la siguiente ecuación:

$$M = M_0 \left[1 - e^{-\frac{(t-T_0)^b}{a}} \right]$$

donde T = tiempo de retardo; a = medida de la velocidad de liberación; b = descripción paramétrica de la curva.