



Preparado por: Rubens Donoso

BIOEXENCIÓN BASADA EN LA PROPORCIONALIDAD DE DOSIS

Draft Guidance on Amlodipine Besylate

October 2024

This draft guidance, when finalized, will represent the current thinking of the Food and Drug Administration (FDA, or the Agency) on this topic. It does not establish any rights for any person and is not binding on FDA or the public. You can use an alternative approach if it satisfies the requirements of the applicable statutes and regulations. To discuss an alternative approach, contact the Office of Generic Drugs.

In general, FDA's guidance documents do not establish legally enforceable responsibilities. Instead, guidances describe the Agency's current thinking on a topic and should be viewed only as recommendations, unless specific regulatory or statutory requirements are cited. The use of the word *should* in Agency guidances means that something is suggested or recommended, but not required.

Active Ingredient: Amlodipine besylate

Dosage Form: Tablet

Route: Oral

Strengths: EQ 2.5 mg Base, EQ 5 mg Base, EQ 10 mg Base

Recommended Study: One in vivo bioequivalence study with pharmacokinetic endpoints

1. Type of study: Fasting
Design: Single-dose, two-treatment, two-period crossover in vivo
Strength: EQ 10 mg Base
Subjects: Healthy males and non-pregnant, non-lactating females
Additional comments: Ensure an adequate washout period between treatments in the crossover study due to the long elimination half-life of amlodipine. Alternatively, a parallel study design may be considered.

Analyte to measure: Amlodipine in plasma

Bioequivalence based on (90% CI): Amlodipine

Waiver request of in vivo testing: EQ 2.5 mg Base, and EQ 5 mg Base strengths based on (i) acceptable bioequivalence study on the EQ 10 mg Base strength, (ii) acceptable in vitro dissolution testing of all strengths, and (iii) proportional similarity of the formulations across all strengths



JUSTIFICACIÓN DE BIOEXENCIÓN BASADA EN LA PROPORCIONALIDAD DE DOSIS



Mismo sitio de
fabricación



Distinto sitio de
fabricación



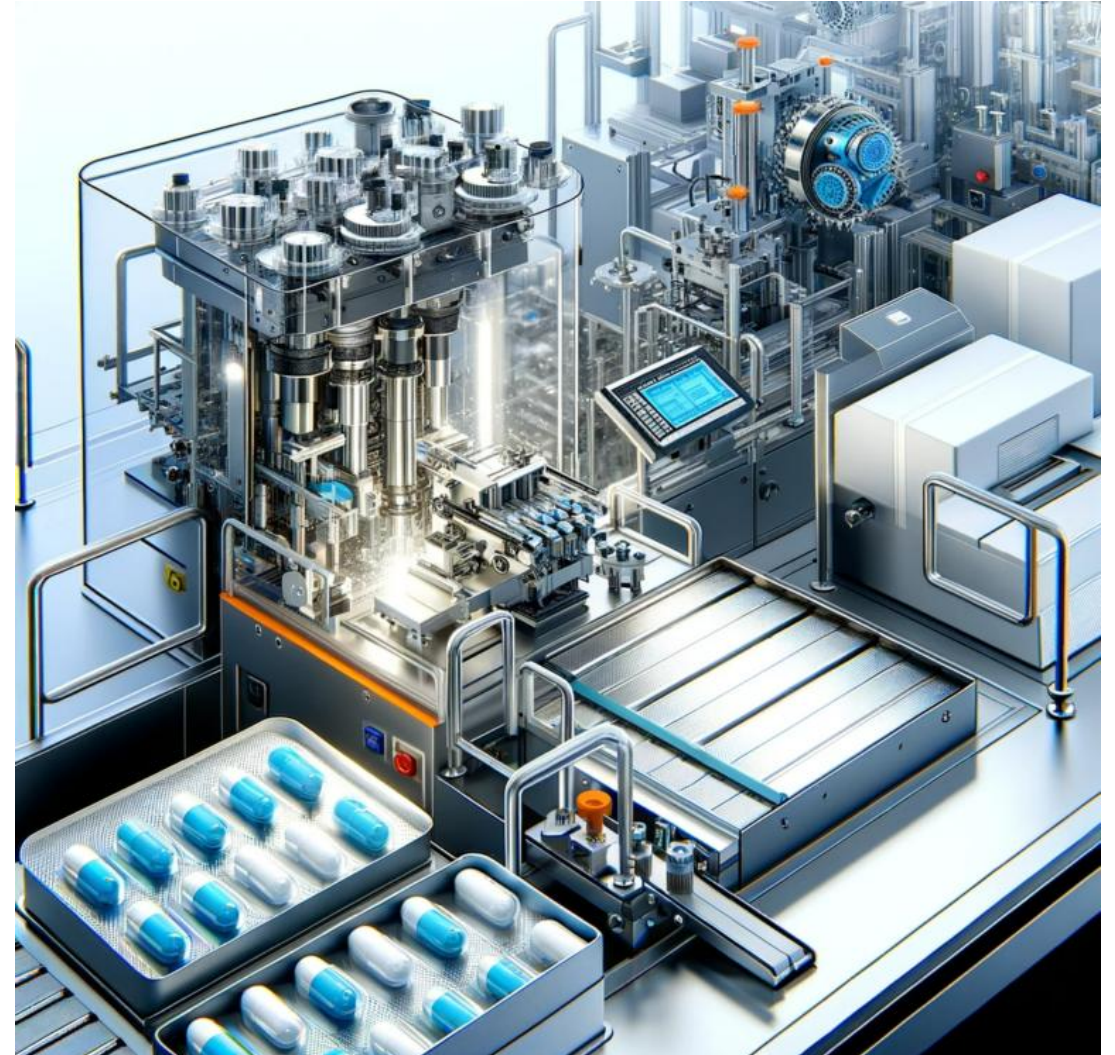
JUSTIFICACIÓN DE BIOEXENCIÓN BASADA EN LA PROPORCIONALIDAD DE DOSIS



Mismo proceso
de fabricación



Diferente proceso
de fabricación



JUSTIFICACIÓN DE BIOEXENCIÓN BASADA EN LA PROPORCIONALIDAD DE DOSIS



Existe linealidad farmacocinética dentro del rango terapéutico.



No existe linealidad farmacocinética dentro del rango terapéutico.

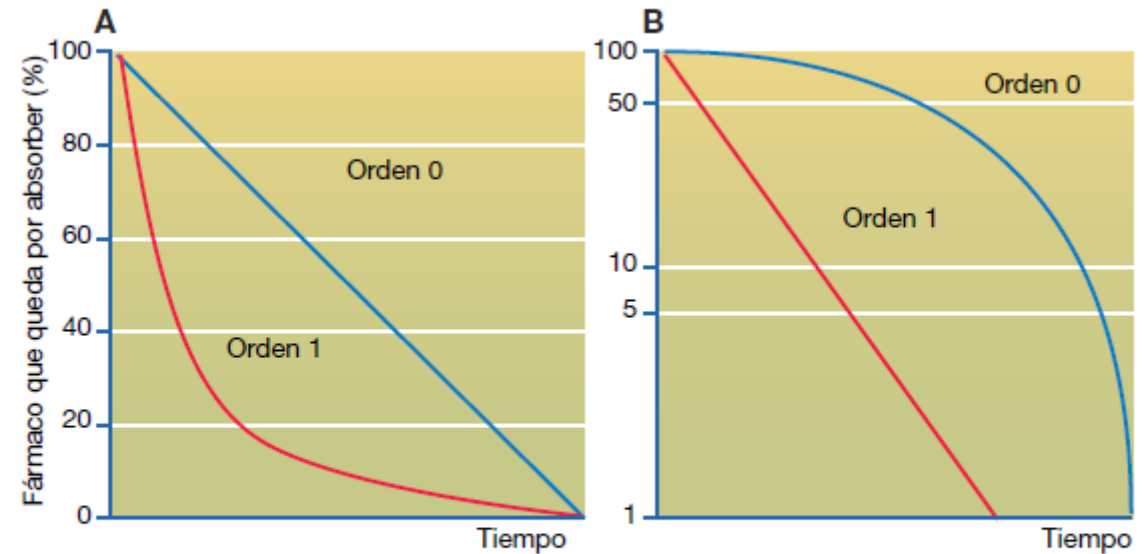


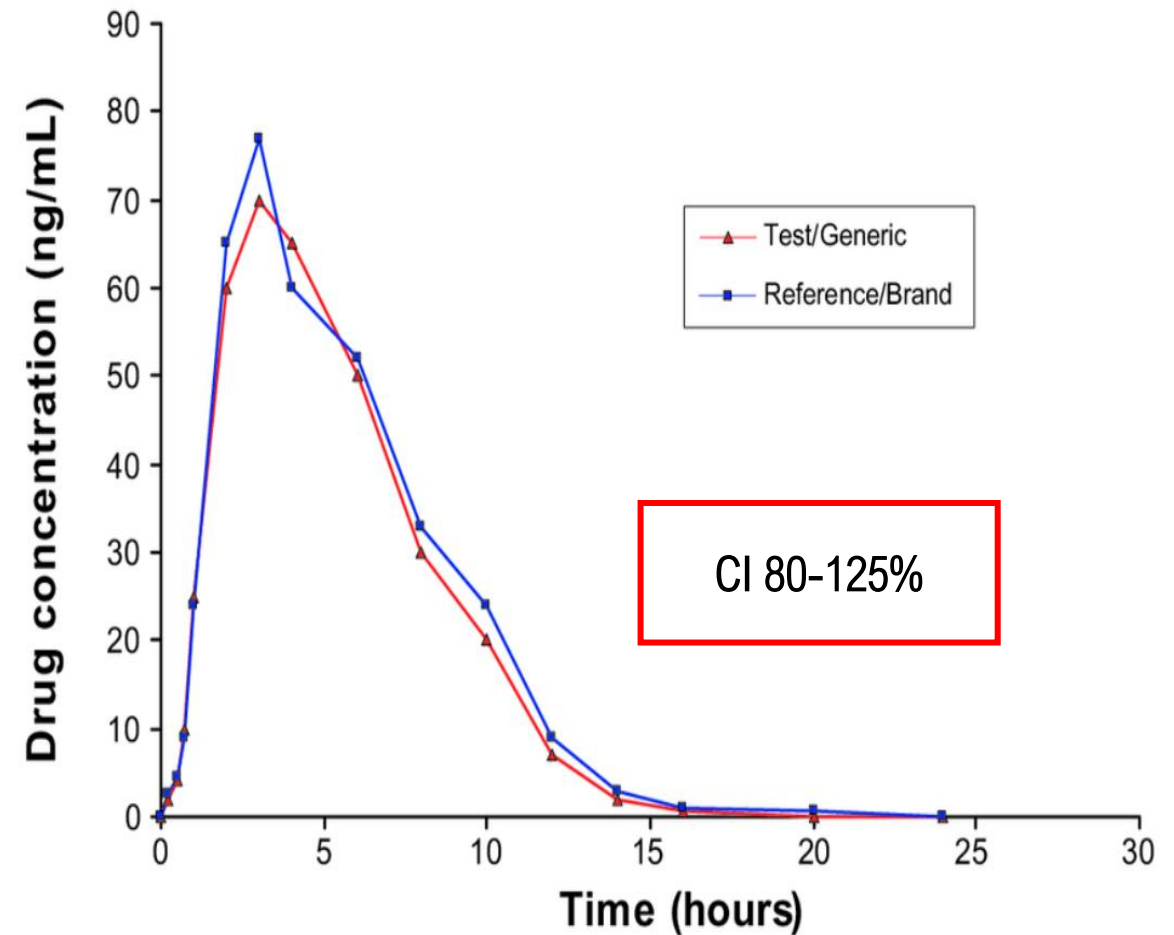
Figura 4-5. Cinética de absorción de orden 1 (*línea roja*) y de orden 0 (*línea azul*) en representación aritmética (A) y semilogarítmica (B).

JUSTIFICACIÓN DE BIOEXENCIÓN BASADA EN LA PROPORCIONALIDAD DE DOSIS



Haber demostrado
bioequivalencia mediante un
estudio in vivo con una de
las potencias.

(Usualmente se realiza con la potencia más alta).



JUSTIFICACIÓN DE BIOEXENCIÓN BASADA EN LA PROPORCIONALIDAD DE DOSIS

A. Todos los excipientes se encuentran en la misma proporción entre las diferentes potencias. (Aplica para la mayoría de los casos)



B. El peso total de la forma farmacéutica es similar para todas las potencias. (Aplica cuando la cantidad de PA en la forma farmacéutica es relativamente baja – PA potentes de no más de 10mg o no más del 5% del peso total de la forma farmacéutica-)

TODOS LOS EXCIPIENTES SE ENCUENTRAN EN LA MISMA PROPORCIÓN ENTRE LAS DIFERENTES POTENCIAS.

COMPONENTE	FUNCIÓN	POTENCIA MENOR	POTENCIA MAYOR
PA	Principio Activo	5.0mg	10.0mg
Excipiente 1	Diluyente	40.20mg	80.40mg
Excipiente 2	Diluyente	15.00mg	30.0mg
Excipiente 3	Agente alcalinizante	4.0mg	8.0mg
Excipiente 4	Desintegrante	2.5mg	5.0mg
Excipiente 5	Lubricante	1.0mg	2.0mg
Material de recubrimiento	Polímero	1.25mg	2.5mg

CÁLCULO DEL % DE CADA COMPONENTE DENTRO DE LA FORMULACIÓN.

$$\% \text{ del componente en la formulación} = \frac{\text{mg del componente en la formulación}}{\text{Peso total del núcleo}} \times 100$$

B13 ✕ ✓ fx						
	A	B	C	D	E	F
	COMPONENTE	POTENCIA MENOR (mg)	POTENCIA MAYOR (mg)		COMPONENTE	(%)
1						
2	PA	5	10		PA	7.4
3	Excipiente 1	40.2	80.4		Excipiente 1	59.4
4	Excipiente 2	15	30		Excipiente 2	22.2
5	Excipiente 3	4	8		Excipiente 3	5.9
6	Excipiente 4	2.5	5		Excipiente 4	3.7
7	Excipiente 5	1	2		Excipiente 5	1.5
8	Peso de la tableta	67.7	135.4		Total	100.0

EL **PESO TOTAL** DE LA FORMA FARMACÉUTICA ES SIMILAR PARA TODAS LAS POTENCIAS.

COMPONENTE	FUNCIÓN	POTENCIA MENOR	POTENCIA MAYOR
PA	Principio Activo	5.0mg	1.0mg
Excipiente 1	Diluyente	50.0mg	50.0mg
Excipiente 2	Diluyente	7.5mg	7.5mg
Excipiente 3	Lubricante	5.0mg	5.0mg
Excipiente 4	Desintegrante	7.0mg	7.0mg
Excipiente 5	Diluyente c.s.p.	140.0mg	140.0mg

PERFILES DE DISOLUCIÓN

“DEBEN DEMOSTRAR SIMILITUD EN EL PERFIL DE DISOLUCIÓN EN EL RANGO DE PH FISIOLÓGICO”

Condiciones estandarizadas:

- ☐ Equipo
- ☐ Velocidad de disolución
- ☐ Temperatura
- ☐ Medio de disolución
- ☐ $n \geq 12$
- ☐ Validación del Método



INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS DEL PERFIL DE DISOLUCIÓN



Ambos potencias presentan % de disolución $\geq 85\%$ en menos de 15min.



Ambos potencias presentan % de disolución $\geq 85\%$ en menos de 30min.



- ☐ Una potencia presenta % de disolución $\geq 85\%$ en menos de 15min y la otra en un tiempo mayor.
- ☐ Una potencia presenta % de disolución $\geq 85\%$ en menos de 30min y la otra en un tiempo mayor.



$$f_2 = 50 \log \left\{ \left(1 + \left(\frac{1}{n} \right) \left(\sum_1^n (R_t - T_t)^2 \right) \right)^{-0.5} 100 \right\}$$

$f_2 \geq 50$, perfiles de disolución similares

$f_2 < 50$, perfiles de disolución distintos



A photograph of three people in a professional setting. Two women and one man are gathered around a table, looking at documents. The woman on the left has dark curly hair and is wearing a grey sweater. The woman in the middle has curly hair and is wearing a dark blazer over a grey top. The man on the right has grey hair and is wearing a light pink shirt. They are in a room with bookshelves in the background. The word "TALLER" is overlaid in large white letters.

TALLER

GUÍA - EMA



GUÍA - ICH / FDA

