



# Normativa Medicinali Equivalenti

## Bioequivalenza e Biowaiver

Andrea Logreco

Master di II livello in Tecnologie Farmaceutiche ed Attività  
Regolatorie (TFAR), Università di Pavia

14/04/2023

# Public Declaration of transparency/interests\*

The view and opinions expressed are those of the individual presenter and should not be attributed to AIFA

Interests in pharmaceutical industry	NO	Current	From 0 to 3 previous years	Over 3 previous years
<i>DIRECT INTERESTS:</i>				
1.1 Employment with a company: pharmaceutical company in an executive role	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mandatory
1.2 Employment with a company: in a lead role in the development of a medicinal product	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> mandatory
1.3 Employment with a company: other activities	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
2. Consultancy for a company	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
3. Strategic advisory role for a company	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
4. Financial interests	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
5. Ownership of a patent	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
<i>INDIRECT INTERESTS:</i>				
6. Principal investigator	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
7. Investigator	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
8. Grant or other funding	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional
9. Family members interests	X	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/> optional

\***Andrea Logreco**, in accordance with the Conflict of Interest Regulations approved by AIFA Board of Directors (25.03.2015) and published on the Official Journal of 15.05.2015 according to EMA policy /626261/2014 on the handling of the conflicts of interest for scientific committee members and experts. CdA AIFA con Delibera n. 37 del

Il compenso ricevuto per questo intervento è regolato dalla contrattazione collettiva

# Indice

1. Bioequivalenza e normativa di riferimento
2. Requisiti per la richiesta di Biowaiver
3. Test di dissoluzione e similarità dei profili di dissoluzione a supporto delle domande di biowaiver per formulazioni solide orali a rilascio immediato (IR)
4. Test di dissoluzione e similarità dei profili di dissoluzione a supporto delle domande di biowaiver per formulazioni solide orali a rilascio modificato (MR)
5. Soluzioni orali
6. BCS-Based Biowaiver

# 1. Bioequivalenza e normativa di riferimento

# Evoluzione del medicinale generico in Italia

**DL 178 29/05/1991** Recepimento delle direttive della Comunità economica europea in materia di specialità medicinali

L. n. 549 del 28.12.1995 art. 3, comma 130

**DL 323 del 20/6/1996** Disposizioni urgenti per il risanamento della finanza pubblica.

TITOLO I, DISPOSIZIONI IN MATERIA DI SPESA Art 1 comma 3 (convertito in Legge 425/96)

**L. 149 del 26 luglio 2005** ~~generico~~ → equivalente

**DL n. 219 del 24 Aprile 2006**, Art. 10 comma 5b Attuazione della direttiva 2001/83/CE (e successive direttive di modifica) relativa ad un codice comunitario concernente i medicinali per uso umano, nonché della direttiva 2003/94/CE

# Domande semplificate di AIC per i medicinali generici

DL 219 del 24 aprile 2006

## Art. 10

5. Ai fini del presente articolo si intende per:

*a)* medicinale di riferimento: un medicinale autorizzato a norma dell'articolo 6 nel rispetto delle prescrizioni dell'articolo 8;

*b)* **medicinale generico**: un medicinale che ha la stessa composizione qualitativa e quantitativa di sostanze attive e la stessa forma farmaceutica del medicinale di riferimento nonché una bioequivalenza con il medicinale di riferimento dimostrata da studi appropriati di biodisponibilità. I vari sali, esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva sono considerati la stessa sostanza attiva se non presentano, in base alle informazioni supplementari fornite dal richiedente, differenze significative, né delle proprietà relative alla sicurezza, né di quelle relative all'efficacia. Agli effetti della presente lettera, le varie forme farmaceutiche orali a rilascio immediato sono considerate una stessa forma farmaceutica. **Il richiedente può non presentare studi di biodisponibilità se può provare che il medicinale generico soddisfa i criteri pertinenti definiti nelle appropriate linee guida.**

# Domande semplificate di AIC per i medicinali generici

## Dossier a supporto dell'AIC

	MEDICINALE DI RIFERIMENTO	MEDICINALE GENERICO
MODULO 1 Informazioni amministrative	Completo	Completo
MODULO 2 Riassunti	Completo	Completo
MODULO 3 Qualità	Completo	Completo
MODULO 4 Preclinica	Completo	(riferimenti bibliografici)
MODULO 5 Clinica	Completo	(riferimenti bibliografici) + studi di bioequivalenza

# Domande semplificate di AIC per i medicinali generici

DL 219 del 24 aprile 2006

Art. 10

## «Data Protection» e «Marketing protection»

1. In deroga all'articolo 8, comma 3, lettera /), e fatta salva la disciplina della tutela della proprietà industriale e commerciale, il richiedente non e' tenuto a fornire i risultati delle prove precliniche e delle sperimentazioni cliniche se può dimostrare che il medicinale e' un medicinale generico di un **medicinale di riferimento che e' autorizzato o e' stato autorizzato a norma dell'articolo 6 da almeno otto anni in Italia o nella Comunità europea.**
2. Un medicinale generico autorizzato ai sensi del presente articolo non può essere immesso in commercio, finche' non **sono trascorsi dieci anni dall'autorizzazione iniziale del medicinale di riferimento.** Un chiaro riferimento a tale divieto e' contenuto nel provvedimento di AIC.

# Estensione ed effetti dell'autorizzazione

DL 219 del 24 aprile 2006

Art. 6 comma 2

## «Global Marketing Authorization»

Quando per un medicinale e' stata rilasciata una AIC ai sensi del comma 1, ogni ulteriore dosaggio, forma farmaceutica, via di somministrazione e presentazione, nonche' le variazioni ed estensioni sono ugualmente soggetti ad autorizzazione ai sensi dello stesso comma 1; **le AIC successive sono considerate, unitamente a quella iniziale, come facenti parte della stessa autorizzazione complessiva, in particolare ai fini dell'applicazione dell'articolo 10, comma 1.**



l'inizio del periodo di data protection (8 anni) e di marketing protection (10 anni) decorre dalla data della prima autorizzazione.

Dunque il titolare non ha diritto ad un nuovo periodo di protezione dei dati per ogni successiva presentazione di AIC.

# Domande semplificate di AIC per i medicinali generici

## DL 219 del 24 aprile 2006

### Art. 10

3. Se il medicinale di riferimento non è stato autorizzato in Italia ma in un altro Stato membro della Comunità europea, il richiedente indica nella domanda il nome dello Stato membro in cui il medicinale di riferimento è autorizzato o è stato autorizzato. L'AIFA chiede all'autorità competente dell'altro Stato membro di trasmettere, entro un mese, la conferma che il medicinale di riferimento è autorizzato o è stato autorizzato, insieme alla composizione completa del medicinale di riferimento e, se necessario, ad altra documentazione pertinente, con riferimento, in particolare, alla data dell'AIC rilasciata nello Stato estero.

4. Il periodo di dieci anni di cui al comma 2 è esteso ad un massimo di undici anni se durante i primi otto anni di tale decennio il titolare dell'AIC ottiene un'autorizzazione per una o più indicazioni terapeutiche nuove che, dalla valutazione scientifica preliminare all'autorizzazione, sono state ritenute tali da apportare un beneficio clinico rilevante rispetto alle terapie esistenti.

## Linee guida

- Guideline On The Investigation of Bioequivalence (CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev1/Corr\*\*) 1 August 2010
- Guideline on the pharmacokinetic and clinical evaluation of modified release dosage forms (EMA/CHMP/EWP/280/96 Rev 1) 1 June 2015
- Guideline on bioanalytical method validation (EMEA/CHMP/EWP/192217/2009 Rev.1 Corr.2\*\*) 1 February 2012, superata da
- ICH guideline M10 on bioanalytical method validation and study sample analysis, step 5, 25 July 2022 EMA/CHMP/ICH/172948/2019
- Concept paper on the development of product specific guidance on demonstration of bioequivalence (EMA/CHMP/423137/2013) September 2013

<https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/clinical-pharmacology-pharmacokinetics/product-specific-bioequivalence-guidance>

# Linee guida

- Q&A: Positions on specific questions addressed to the pharmacokinetics working party (EMA/618604/2008 Rev. 13) November 2015

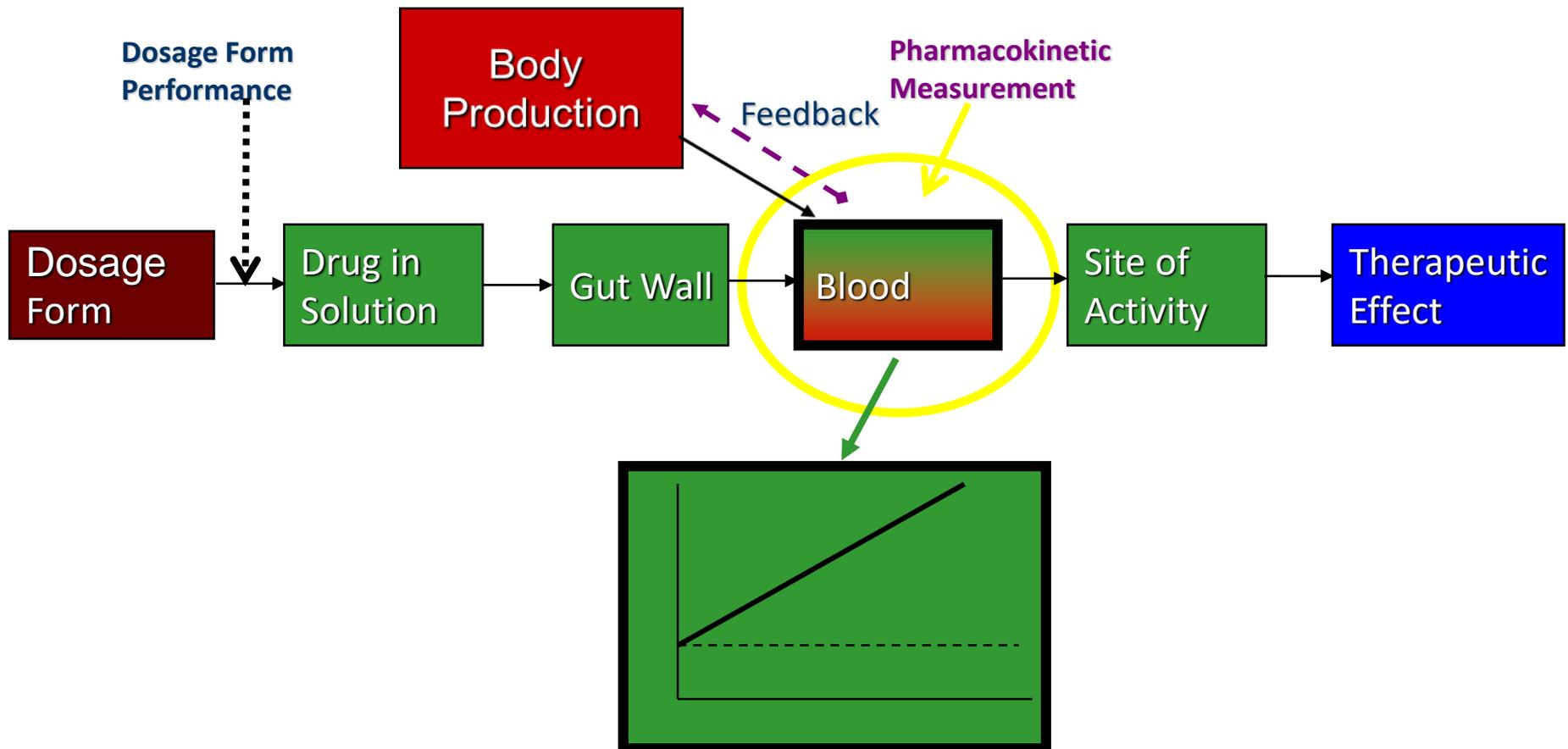


## Clinical pharmacology and pharmacokinetics: questions and answers [← Share](#)

### Table of contents

- 1. Pharmacokinetics
- 2. Drug interactions
- 3. Bioequivalence (general)
- 4. Product-specific bioequivalence
- 5. Bioequivalence in special populations
- 6. Biowaivers
- 7. Biosimilars
- 8. Modified release products

# Model of Oral Dosage Form Endogenous Drug Performance

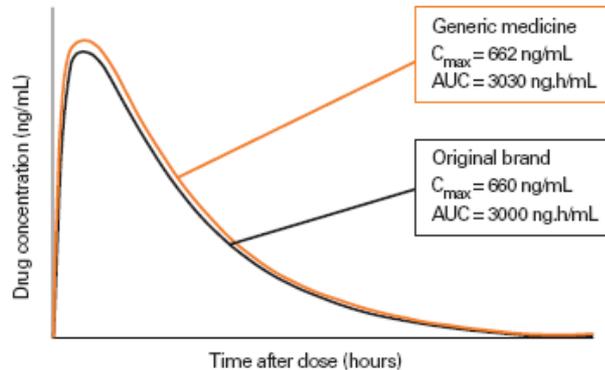


# Profilo medio delle curve concentrazione-tempo. Studio in dose singola, medicinale equivalente (T) versus medicinale di riferimento (R)

Fig. 1

## Bioequivalence analysis – a hypothetical bioequivalence study

Mean concentration-time curves for two brands of a drug after single oral doses



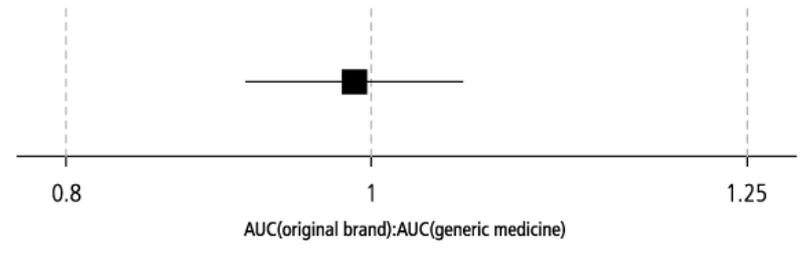
The original brand:generic medicine ratio for AUC is 0.99 (90% CI 0.91 to 1.04) and for  $C_{max}$  is 0.99 (90% CI 0.92 to 1.07).

$C_{max}$  peak plasma concentration

AUC area under the concentration-time curve

CI confidence interval

Reprinted with permission from NPS News 2006;44:3.



# Profilo medio delle curve concentrazione-tempo. Studio in dose singola, medicinale equivalente (T) versus medicinale di riferimento (R)

AUC<sub>0-t</sub>  
AUC<sub>0-∞</sub>  
C<sub>max</sub>



**Parametri maggiormente rappresentativi dell'estensione  
(q.tà) dell'assorbimento**

T<sub>max</sub>  
T<sub>1/2</sub>  
MRT  
Kel



**Parametri maggiormente rappresentativi della velocità  
dell'assorbimento**

Per studi allo stato stazionario: AUC<sub>T</sub>, C<sub>max,ss</sub>, C<sub>min,ss</sub>, t<sub>max,ss</sub>, fluttuazione (PTF %)  
[100 · (C<sub>max,ss</sub> - C<sub>min,ss</sub>)/C<sub>av</sub>]

AUC<sub>0-72h</sub>

## IC 90%

*Confronto Test – Reference; tra parentesi, il valore medio di T/R*

**AUC<sub>0-t</sub> ratio (90% intervallo di confidenza): (0.985) 0.86-1.13**

**C<sub>max</sub> ratio (90% intervallo di confidenza): (0.941) 0.78-1.14**

**NB: non è richiesta una valutazione statistica per il parametro AUC<sub>0-∞</sub>**

**GMR** (geometric mean ratio)=  $e^{(\ln\mu_T - \ln\mu_R)} \times 100 = e^{[\ln(\mu_T/\mu_R)]} \times 100 = \mu_T/\mu_R \times 100$

difference =  $\ln\mu_T - \ln\mu_R$

SE difference =  $[(2 \times \text{MSE})/n]^{1/2}$

**IC 90 % =  $100 \times e^{(\text{difference} \pm t_{df, \text{residual}} \times \text{SE difference})}$**

# Guideline On The Investigation of Bioequivalence CPMP/EWP/QWP/1401/98 Rev. 1/ Corr \*\*

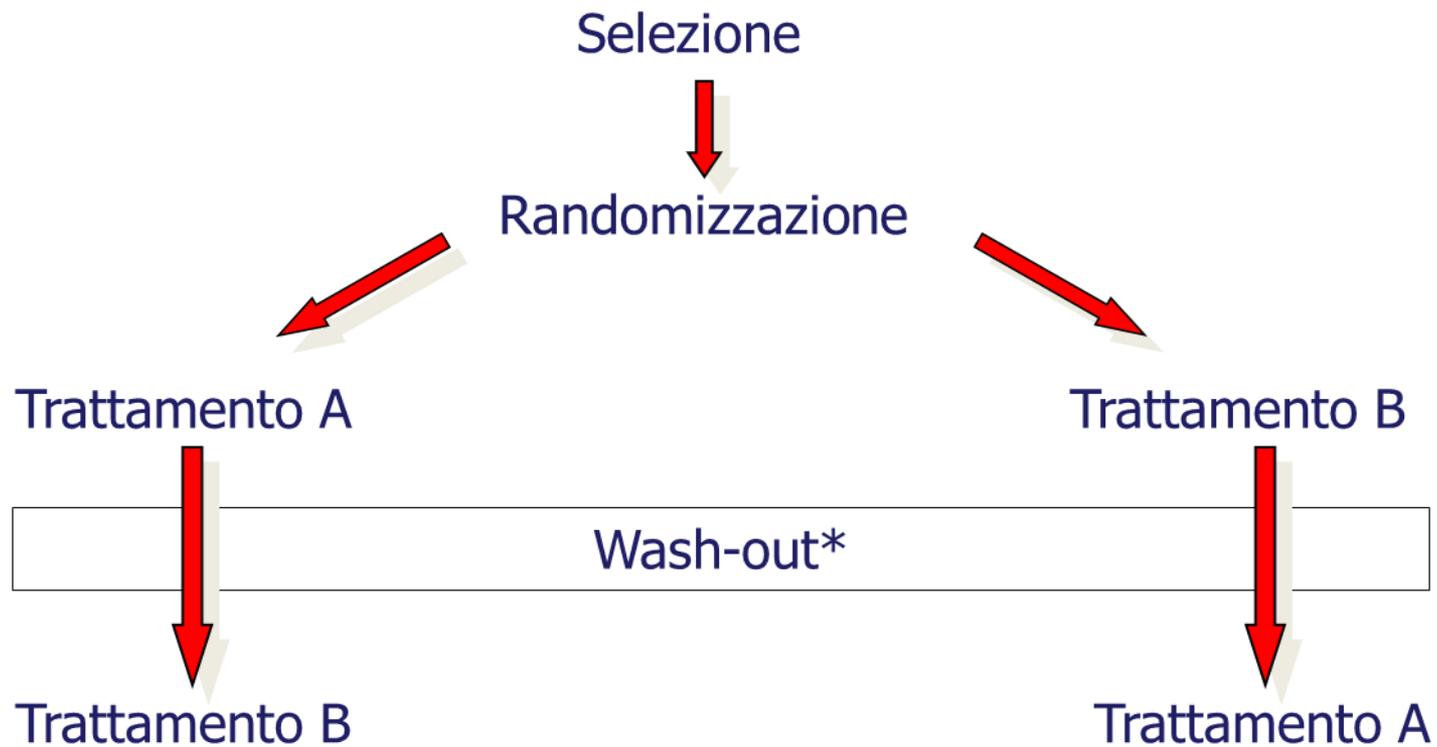
- Single dose or Repeated dose ?
- Cross-over or Parallel or Replicated study design (HVDs)?
- NTIDS?
- Fed or fasting?
- Parent compound or metabolite?
- Need for enantioselective analysis?
- Waiver for additional strengths?

## SCELTA DEL DISEGNO DI STUDIO

- Cross-over
- Parallelo
- Replicato

SCOPO: Il disegno di studio deve essere tale da permettere una distinzione dell'effetto formulazione dagli altri effetti

Disegno Cross-over a 2 periodi e 2 sequenze (disegno di scelta in quanto permette un confronto within-subject tra 2 trattamenti, ovviando alla grande variabilità di risposta between-subjects nei livelli plasmatici)



\*almeno 5x  $t_{1/2}$

## SCELTA DEL DISEGNO DELLO STUDIO BLINDING? DOSE SINGOLA O RIPETUTA ?

TRATTAMENTO:

- In generale, sono sufficienti studi in dose singola
- Casi in cui e' richiesto lo studio allo steady-state (dose ripetuta):
  - a) Quando non è possibile somministrare la singola dose a volontari sani per motivi di tollerabilità, e uno studio in dose singola non è etico su pazienti  
→ studio su pazienti in dose ripetuta
  - b) Problemi di sensibilità strumentale dopo dose singola, più difficili da giustificare/dose sovraterapeutica
  - c) PK tempo o dose dipendente
  - d) Elevata variabilità intra-soggetto

## SCELTA DEL DISEGNO DELLO STUDIO FASTING OR FED?

1. SPC: lascia una scelta tra digiuno e dopo pasto, allora la BE dovrebbe essere **preferibilmente dimostrata in fasting conditions** (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev.1).
2. Se l'SPC del Reference prevede raccomandazioni particolari in relazione ad **assunzione di cibo** per eventuali interazioni con esso, occorre tenerne conto nella scelta del disegno di studio (CPMP/EWP/QWP/1401/98 rev.1).

### **NB.: differenze con la vecchia linea guida:**

Uno studio in fed viene richiesto (e non più solo consigliato) anche quando la raccomandazione di assunzione di cibo riportata nell'SPC, è effettuata allo scopo di rendere minimi gli eventi avversi e di migliorare la tollerabilità

## SCELTA DEL DISEGNO DELLO STUDIO FASTING OR FED?

3. Sia a digiuno che con il cibo per **microemulsioni o sospensioni solide**, le cui caratteristiche di rilascio differiscono da quelle delle formulazioni a rilascio immediato.

Disegno ottimale: **crossover in dose singola a quattro periodi**

Se la raccomandazione di assumere il prodotto con il cibo non ne precisa la **composizione**, va dato un pasto standardizzato di circa 800-1000 kcal con il 50% di calorie derivate dai grassi.

Occorre descrivere la composizione del pasto in proteine, carboidrati e grassi, specificati in grammi, calorie e relativo contenuto calorico.

## MODIFICA DEL RANGE

L'INTERVALLO ACCETTABILE PUÒ ESSERE:

- **RISTRETTO** (90-111 %) per AUC e anche per  $C_{max}$  (**NTIDs**)
- **ALLARGATO** solo per  $C_{max}$  per **HVDs** (CV>30% es. Propafenone, verapamil e nadololo)

Solo se:

- l'allargamento è stato pre-definito nel protocollo
- è stato giustificato che l'allargamento non è clinicamente rilevante in termini di efficacia e sicurezza
- Se il CV% entro-soggetto del  $C_{max}$  del reference è > 30% (elevata variabilità intra-individuale) si raccomanda uno studio di BE a disegno replicato (crossover a 3 o 4 periodi) e l'aggiustamento degli intervalli IC in funzione della CV % intra-soggetto

## 2. Requisiti per la richiesta di Biowaiver

## Cosa si intende per Biowaiver?

- Se è stata dimostrata la bioequivalenza per i dosaggi più sensibili per rilevare una potenziale differenza tra i prodotti (Test e Reference), è possibile concedere la deroga dalla conduzione degli studi di bioequivalenza *in vivo* per gli altri dosaggi in domanda.
- Lo scopo è di evitare di ripetere lo stesso studio *in vivo* sull'altro dosaggio.

## Come si scelgono i dosaggi più sensibili?

- La sensibilità dipende dalla solubilità e dalla linearità farmacocinetica.
- Dosaggi estremi (maggiore e minore) o dosaggi che differiscono maggiormente in composizione.

## Cosa si intende per farmacocinetica lineare?

- Nel contesto della linea guida, la farmacocinetica è considerata lineare se la differenza delle AUC medie aggiustate per la dose tra i diversi dosaggi non supera il  $\pm 25\%$ .

## Quale dosaggio deve essere studiato *in vivo*?

- La scelta del(i) dosaggio(i) da valutare *in vivo* dipende dalla linearità farmacocinetica del principio attivo.
- In caso di PK non-lineare potrebbe esserci una diversa sensibilità tra i dosaggi per rilevare potenziali differenze tra le due formulazioni (autorizzata e in domanda).

## **Nel caso di più dosaggi in domanda, è sempre possibile chiedere un biowaiver?**

- La richiesta di biowavier per il(i) dosaggio(i) aggiuntivo(i) può essere presa in esame solo quando il prodotto in domanda ha dimostrato la bioequivalenza *in vivo* rispetto al prodotto di riferimento.

## Quale dosaggio deve essere studiato *in vivo*?

- PK lineare: aumento dose-proporzionale dell'AUC
  - i. Dosaggio maggiore (regola generale)
  - ii. Dosaggio minore se il p.a è altamente solubile
  - iii. Dosaggio minore per problemi di safety/tolerability in volontari sani
  - iv. Dose più alta del dosaggio maggiore se sussistono problemi di sensibilità del metodo analitico (poco frequente)
- PK non-lineare: 1) aumento più che proporzionale dell'AUC
  - i. Dosaggio maggiore
  - ii. Dosaggio minore per problemi di safety/tolerability in volontari sani
- PK non-lineare: 2) aumento meno che proporzionale dell'AUC
  - i. 2 studi di BE in vivo: Dosaggio maggiore e dosaggio minore
  - ii. È possibile condurre un unico studio di BE con il dosaggio più basso quando:
    - Sono soddisfatti tutti i criteri generali per il biowaiver
    - La non linearità non è causata da limiti di solubilità ma dalla saturazione dei trasportatori enzimatici (Michaelis-Menten PK non-lineare )
    - Sia T che R non devono contenere eccipienti che alterano la motilità GI (sorbitolo, mannitolo che promuovono lo svuotamento GI) o la saturazione degli enzimi di trasporto (surfattanti).

## Criteria generali per la richiesta di Biowaiver per dosaggi addizionali (4.1.6 LG)

- a) i diversi dosaggi sono prodotti dallo stesso processo di fabbricazione;
- b) la composizione qualitativa dei diversi dosaggi è la stessa;
- c) la composizione quantitativa dei dosaggi è proporzionale, ovvero il rapporto tra la quantità di ciascun eccipiente rispetto alla quantità di principio/i attivo/i è la stessa per tutti i dosaggi (per prodotti a rilascio immediato gli eccipienti che costituiscono il rivestimento della compressa, l'involucro della capsula, gli agenti coloranti e gli aromi non seguono tale regola). Se tale proporzione non è rispettata, la condizione c) è ancora soddisfatta se sussistono le sottocondizioni i) e ii) o i) e iii) di seguito riportate:
  - i. la quantità del/i principio/i attivo/i è inferiore al 5 % del peso del nucleo della compressa o del contenuto della capsula,
  - ii. le quantità dei diversi eccipienti principali sono le stesse per i dosaggi interessati e viene modificata solo la quantità di sostanza attiva,
  - iii. la quantità di un 'filler' viene modificata per compensare la variazione della quantità di sostanza attiva. La quantità di altri eccipienti del core della compressa o del contenuto della capsula deve essere la stessa per i dosaggi interessati.
- d) appropriati dati di dissoluzione *in vitro* devono confermare l'adeguatezza del biowaiver

## Proporzionalità e *fixed dose combination* (FDC)

- In caso di un'applicazione di combinazioni fisse che consiste in più dosaggi, può essere richiesto il biowaiver per i dosaggi aggiuntivi se sono soddisfatti i criteri di cui al paragrafo 4.1.6 della LG.
- La condizione di proporzionalità deve essere soddisfatta per tutte le sostanze attive della combinazione fissa.
- Quando si considera la quantità di ciascuna sostanza attiva in una combinazione fissa, le altre sostanze attive possono essere considerate eccipienti (filler).
- Nel caso di compresse a doppio strato (bilayer), ogni strato deve essere considerato indipendentemente.

## Proporzionalità e *fixed dose combination*

### *Esempio 1*

	Strength 1	Strength 2
<u>Active substance</u> A	320	160
<u>Active substance</u> B	25	12.5
Filler	200	100
All other <u>excipients</u>	50	25
Total core weight	595	297.5

- Studio di BE: Dosaggio 1
- Biowaiver: Dosaggio 2
- La condizione c) è soddisfatta

## Proporzionalità e *fixed dose combination*

### Esempio 2

	Strength 1	Strength 2
<u>Active substance</u> A	320	320
<u>Active substance</u> B	25	12.5
Filler	200	212.5
All other <u>excipients</u>	50	50
Total core weight	595	595

- La quantità della sostanza attiva B è inferiore al 5% del peso del nucleo della compressa (4,2% in D1 e 2,10% in D2).
- Secondo la regola FDC, l'altro principio attivo, in questo caso il principio attivo A, può essere considerato un eccipiente (filler).
- La condizione c) è ancora soddisfatta per le sottocondizioni i) e iii)

## Proporzionalità e *fixed dose combination*

### Esempio 3

	Strength 1	Strength 2
<u>Active substance</u> A	10	10
<u>Active substance</u> B	10	5
Filler	200	205
All other <u>excipients</u>	50	50
Total core weight	270	270

- Scenario simile all'esempio 2
- A in questo caso rappresenta meno del 5% del peso del core della compressa
- La condizione c) è ancora soddisfatta per le sottocondizioni i) e iii)

## Proporzionalità e *fixed dose combination*

### Esempio 4

	Strength 1	Strength 2
<u>Active substance</u> A	320	160
<u>Active substance</u> B	10	10
Filler	200	100
All other <u>excipients</u>	50	25
Total core weight	580	295

- Scenario opposto all'esempio 2
- La condizione c) NON è soddisfatta per mancata proporzionalità tra i dosaggi
- La sottocondizione i) NON è soddisfatta perché A rappresenta più del 5% del peso del core della compressa

## **Bracketing approach**

- Letteralmente «raggruppare»
- Laddove sia necessaria una valutazione della bioequivalenza su più dosaggi (almeno 3) a causa della disproporzionalità in composizione (condizione c), può essere utilizzato l'approccio di bracketing.

### **In cosa consiste il Bracketing approach?**

- Prevede che siano condotti due studi di bioequivalenza sui dosaggi che maggiormente differiscono in composizione quantitativa.
- Consente di richiedere il biowaiver per i dosaggi intermedi.
- Devono essere sempre soddisfatte le condizioni a), b) e d)

## Esempio di Bracketing approach

Function	Strengths							
	2.5 mg		5 mg		10 mg		20 mg	
	Quantity (mg/tablet)	% w/w						
Active Ingredient	2.50	2.12	5.00	2.86	10.00	3.94	20.00	5.57
Diluent	84.40	71.53	123.27	70.44	176.95	69.67	250.00	69.64
Filler	8.30	7.03	15.20	8.69	22.50	8.86	26.50	7.38
Glidant	0.20	0.17	0.25	0.14	0.35	0.14	0.50	0.14
Disintegrant	7.00	5.93	10.00	5.71	14.00	5.51	20.00	5.57
Wetting Agent	1.30	1.10	1.90	1.09	2.80	1.10	4.00	1.11
Granulating Solvent	NA	--	NA	--	NA	--	NA	--
Disintegrant	7.00	5.93	10.00	5.71	14.00	5.51	20.00	5.57
Glidant	1.20	1.02	1.70	0.97	2.40	0.94	3.50	0.97
Filler	1.20	1.02	1.80	1.03	2.50	0.98	3.50	0.97
Lubricant	0.90	0.76	0.88	0.50	1.50	0.59	2.00	0.56
<b>Theoretical Weight</b>	<b>114.00</b>	<b>--</b>	<b>170.00</b>	<b>--</b>	<b>247.00</b>	<b>--</b>	<b>350.00</b>	<b>--</b>

- BE con i dosaggi estremi: 2.5 mg e 20 mg
- Biowaiver per i dosaggi intermedi se sono rispettati i requisiti a), b) e d)

## 2. Test di dissoluzione e similarità dei profili di dissoluzione a supporto delle domande di biowaiver (IR)

## **Test di dissoluzione *in vitro* complementari agli studi di BE**

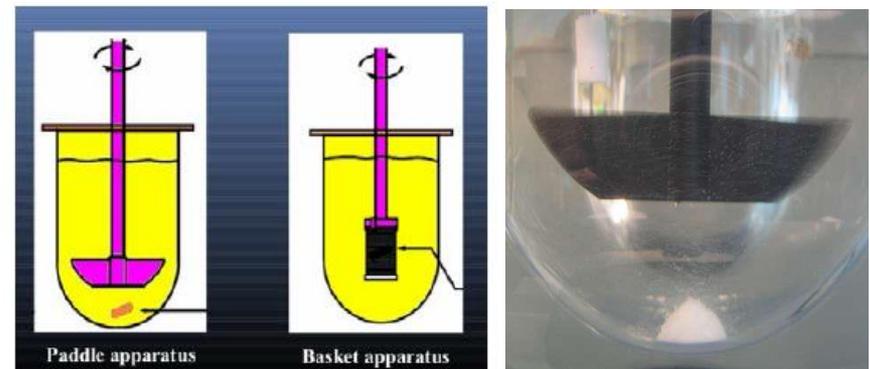
- Devono essere riportati i risultati dei test di dissoluzione *in vitro* su tre diversi livelli di pH (normalmente pH 1,2, 4,5 e 6,8) ottenuti con i lotti dei medicinali Test e Reference utilizzati nello studio di bioequivalenza.
- I risultati devono essere riportati come percentuale della quantità disciolta rispetto al tempo.
- Nel caso in cui non sia confermata la similarità tra i profili di dissoluzione *in vitro* dei biobatch, prevale la dimostrazione della bioequivalenza *in vivo*.
- Tuttavia, l'Applicant è tenuto a discutere le possibili ragioni di tale discrepanza *in vitro*

## **Test di dissoluzione *in vitro* a supporto del biowaiver**

- La similarità deve essere confermata tra i dosaggi aggiuntivi e i(l) dosaggi(o) (biobatch) utilizzati(o) per la bioequivalenza attraverso appropriati studi di dissoluzione *in vitro*

## Come si eseguono i test di dissoluzione comparativi?

- Le condizioni sperimentali sono:
  - Strumento: paddle o basket
  - Volume: 900 ml o meno
  - Temperatura:  $37 \pm 1$  °C
  - Agitazione: paddle apparatus - 50 rpm
  - basket apparatus - 100 rpm
  - Campionamenti: es. 10, 15, 20, 30 and 45 min
  - Tampone: pH 1.0 – 1.2 (0.1 N HCl o SGF senza enzimi), pH 4.5, e pH 6.8 (o SIF senza enzimi);
  - Altre condizioni: no surfattanti;
    - in caso di capsule di gelatina o compresse con rivestimento di gelatina l'uso di enzimi può essere accettato.
  
- Ogni deviazione deve essere giustificata.



## Quando 2 profili sono considerati simili?

Per le formulazioni a rilascio immediato:

- Se la quantità totale del Test e del Reference disciolta entro 15 minuti è  $\geq 85\%$ , si può concludere che i profili di dissoluzione siano simili senza ulteriore valutazione matematica.
- Nel caso in cui meno dell'85% è disciolto in 15 minuti per uno dei due prodotti, la similarità può essere ulteriormente confermata calcolando  $f_2$ .

### Perché 15 minuti?

- 15 minuti rappresentano il tempo mediano per lo svuotamento gastrico.
- Per le formulazioni a rilascio immediato, il confronto a 15 min è essenziale per sapere se viene raggiunta la completa dissoluzione prima dello svuotamento gastrico.
- Se la dissoluzione è completa in 15 minuti, è possibile utilizzare tempi di campionamento pari a 5, 10 e 15.
- Se la dissoluzione è completa in 10 minuti, è possibile utilizzare i tempi di campionamento ad es. 5, 7 e 10 minuti.

## Esempio di Biowaiver senza l'ausilio di f2

### Generic Application art. 10(1) cpr riv 267, 534, 801 mg

Ingredient	Function	Strength					
		267 mg		534 mg		801 mg	
		mg/ tablet	%	mg/ tablet	%	mg/ tablet	%
<b>Drug Substance</b>							
	Active substance	267	80.18%	534	80.18%	801	80.18%
<b>Excipients</b>							
	Diluent	39.85	11.97%	79.70	11.97%	119.55	11.97%
	Disintegrant	9.69	2.91%	19.38	2.91%	29.07	2.91%
	Glidant	3.23	0.97%	6.46	0.97%	9.69	0.97%
	Lubricant	3.23	0.97%	6.46	0.97%	9.69	0.97%
	Granulation solvent	q.s.	-	q.s.	-	q.s.	-
<b>Total tablet core weight</b>		<b>323.00</b>	<b>-</b>	<b>646.00</b>	<b>-</b>	<b>969.00</b>	<b>-</b>
<b>Coating</b>							
Ready-for-use mixture consisting of:	Coating agent	10.00	3.00%	20.00	3.00%	30.00	3.00%
	Binding agent	4.000	1.20%	8.000	1.20%	12.000	1.20
	Pigment	2.398	0.72%	2.416	0.36%	6.000	0.60
	Plasticizer	2.020	0.61%	4.040	0.61%	6.060	0.60
	Antitack agent	1.480	0.44%	2.960	0.44%	4.440	0.44
	Pigment (colourant)	0.102	0.03%	2.384	0.36%	-	-
	Pigment (colourant)	-	-	0.200	0.03%	0.750	0.08
	Pigment (colourant)	-	-	-	-	0.750	0.08
	Coating solvent	q.s.	-	q.s.	-	q.s.	-
<b>Total tablet weight</b>		<b>333.00</b>	<b>100</b>	<b>666.00</b>	<b>100</b>	<b>999.00</b>	<b>100</b>

2.7.1. Table 2: Qualitative and quantitative composition of the test product

## Esempio di Biowaiver senza l'ausilio di f2

### Generic Application art. 10(1) cpr riv 267, 534, 801 mg

Dissolution Conditions		Apparatus		Paddles		
		RPM		50 rpm		
		Volume		1000 ml		
Dissolution Medium		Collection Times (minutes)				
		5	10	15	20	30
267 mg film-coated tablets	QC medium (water)	84.9%	94.7%	97.9%	98.5%	98.6%
	HCl 0.1N	81.5%	93.5%	97.3%	98.2%	98.8%
	pH 4.5	81.0%	94.5%	98.1%	98.9%	99.2%
	pH 6.8	76.7%	90.7%	96.2%	98.3%	99.3%
801 mg film-coated tablets BIOBATCH	QC medium (water)	86.1%	94.4%	97.2%	98.2%	99.0%
	HCl 0.1N	80.2%	91.0%	94.4%	95.5%	96.0%
	pH 4.5	79.4%	92.9%	97.5%	99.1%	100.0%
	pH 6.8	71.2%	85.7%	92.4%	95.3%	97.5%
534 mg film-coated tablets	QC medium (water)	82.2%	93.5%	98.2%	100.1%	101.7%
	HCl 0.1N	82.1%	92.1%	95.1%	95.9%	96.7%
	pH 4.5	83.2%	94.2%	98.9%	100.2%	101.0%
	pH 6.8	76.7%	88.9%	93.7%	95.9%	97.9%

2.7.1. Table 3: In vitro dissolution data for biowaiver request.

## Esempio di Biowaiver con l'ausilio di f2

### Generic Application art. 10(1) cpr riv 2,5 e 5 mg

Compound name		Formula		Formula		Function	Reference
		U <sub>m</sub> (mg)	%	U <sub>m</sub> (mg)	%		
Active compound		2.50	2.50	5.00	2.50	API	In-house monograph
Core excipients		62.50	62.50	125.00	62.50	Diluent	Ph. Eur.
		15.50	15.50	31.00	15.50	Diluent	Ph. Eur.
		15.50	15.50	31.00	15.50	Diluent	Ph. Eur.
		2.00	2.00	4.00	2.00	Disintegrant	Ph. Eur.
		1.00	1.00	2.00	1.00	Wetting agent	Ph. Eur.
		1.00	1.00	2.00	1.00	Lubricant	Ph. Eur.
<b>Core mass</b>		<b>100.00</b>	<b>100.00</b>	<b>200.00</b>	<b>100.00</b>	---	---
Film coating excipients	v <sup>3</sup>	1.20	1.20	2.40	1.20	Additive	In-house monograph
		0.84	0.84	1.68	0.84	Polymer	
		0.60	0.60	1.40	0.70	Opacifier	
		0.24	0.24	0.48	0.24	Plasticizer	
		0.12	0.12	0.04	0.02	Colorant	
Auxiliary products		--	--	--	--	Process auxiliary	Ph. Eur.

## Esempio di Biowaiver con l'ausilio di f2

### Generic Application art. 10(1) cpr riv 2,5 e 5 mg

<b>Dissolution media</b>	HCl 0.1N (pH 1.2) Phosphate buffer (pH 4.5) Phosphate buffer (pH6.8)	
<b>Volume</b>	900 mL	
<b>Apparatus</b>	Apparatus 2 (Paddles)	
<b>Velocity</b>	50 rpm	
<b>Temperature</b>	37°C ± 0.5°C	
<b>Sampling times</b>	HCl 0.1N	5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 and 120 minutes
	Phosphate buffer pH 4.5	5, 10, 15, 30, 45, 60, 90 and 120 minutes
	Phosphate buffer pH 6.8	5, 10, 15, 30, 45, 60 and 90 minutes

Dissolution Medium		Collection Times (minutes)								5 mg test biobatch
		5	10	15	30	45	60	90	120	
2.5 mg 12 units	pH = 1.2	25	58	70	86	92	96	100	101	f2
	pH = 4.5	30	65	77	90	95	97	99	101	61
	pH = 6.8	28	61	72	84	88	90	92	---	68

## Fattore di similarità f2: Cos'è? Come si calcola? Quando si usa?

- Il fattore di similarità f2 è una semplice misura matematica che confronta due profili di dissoluzione
  - i. reference batch vs test batch
  - ii. pre-change batch vs post-change batch
  - iii. biobatch vs different strengths (**biowaiver**)
- I profili di dissoluzione possono essere considerati simili in virtù della similarità ad ogni time-point di dissoluzione

$$f_2 = 50 \cdot \log \left[ \frac{100}{\sqrt{1 + \frac{\sum_{t=1}^{t=n} [\bar{R}(t) - \bar{T}(t)]^2}{n}}} \right]$$

Similarity factor

- Quando i profili sono identici  $f_2=100$
- Quando un lotto è completamente disciolto prima che l'altro inizi la dissoluzione  $f_2=0$
- *Batch to batch variation* = 10%
- *Similarity limit (SL)* = 50

$$\begin{aligned}
 f_{2,10} &= 50 \cdot \log \left\{ \left[ 1 + (1/P) \sum_{i=1}^P |10|^2 \right]^{-1/2} \cdot 100 \right\} \\
 &= 50 \cdot \log \{ [101]^{-1/2} \cdot 100 \} \\
 &= 50 \cdot \log(9.95037) = 49.89
 \end{aligned}$$

**Table 1.** Average Difference Between Two Dissolution Profiles of Reference Batches

	2%	5%	10%	15%	20%
$f_2$ Limit	83	65	50	41	36

# In Vitro Dissolution Profile Comparison—Statistics and Analysis of the Similarity Factor, $f_2$

Vinod P. Shah,<sup>1,4</sup> Yi Tsong,<sup>2</sup> Pradeep Sathe,<sup>1</sup> and Jen-Pei Liu<sup>3</sup>



Pharmaceutical Research, Vol. 15, No. 6, 1998

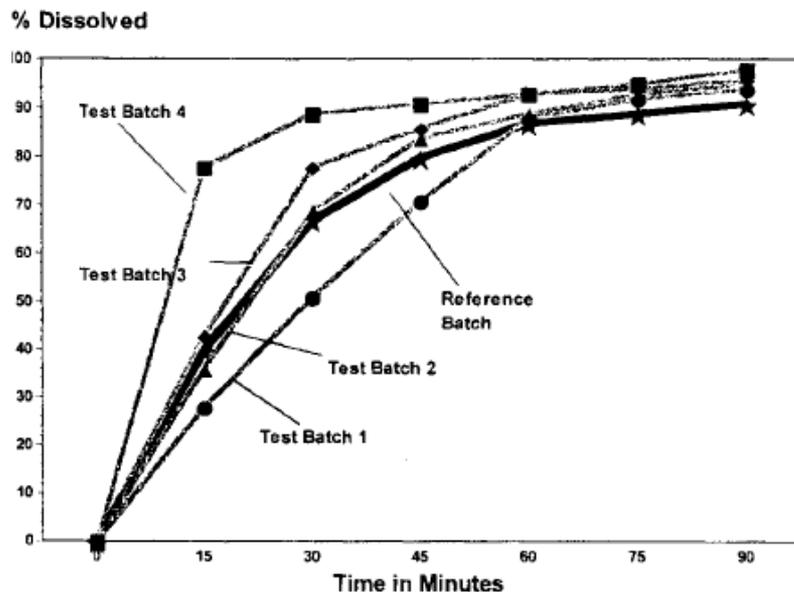


Fig. 1. Actual mean data.

Table 2. Example #1: Dissolution Profile of One Reference and Four Test Batches

Batch	% Drug dissolved in					
	15	30	45	60	75	90 minutes
Reference	40	67	80	87	89	91
Test batch #1	28	51	71	88	92	94
Test batch #2	36	69	84	89	93	95
Test batch #3	43	78	86	93	94	96
Test batch #4	78	89	91	93	95	98

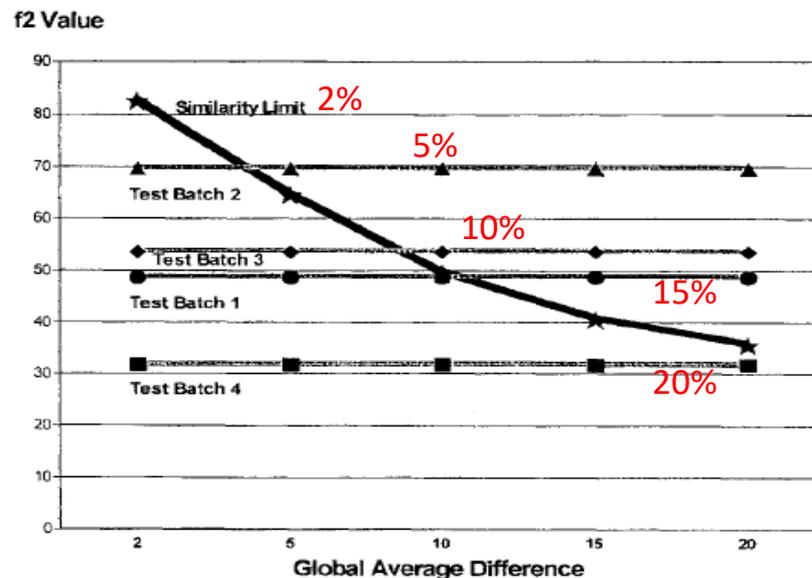


Fig. 2. Actual profile comparison with similarity limits.

Table 3

	$f_2$ Value for test batch			
	1	2	3	4
When calculated up to 60 minutes only	48	70	54	32
When calculated up to 90 minutes	52	71	57	36

Note:  $f_2$  value calculated by using data presented for example #1, in Table 2.

## Condizioni per l'applicabilità del fattore di similarità:

- Un minimo di tre time points (zero escluso);
- I time points devono essere gli stessi per le due formulazioni;
- Dodici unità per time point per ogni formulazione;
- Non più di un valore medio disciolto > 85% per nessuna delle formulazioni;
- La deviazione standard relativa deve essere inferiore al 20% per il primo time point e inferiore al 10% dal secondo all'ultimo time point.

Quest'ultimo requisito è stato modificato

- "Reflection paper on the dissolution specification for generic solid oral immediate release products with systemic action' "  
([EMA/CHMP/CVMP/QWP/336031/2017](#))
- ICH M9 Guideline on Biopharmaceutics Classification System-based Biowaivers  
([EMA/CHMP/ICH/493213/2018](#))

che riporta

*«To allow the use of mean data, the coefficient of variation should not be more than 20% at early time-points (up to 10 minutes), and should not be more than 10% at other time points»*

Time points (min)	VESS-1	VESS-2	VESS-3	VESS-4	VESS-5	VESS-6	VESS-7	VESS-8	VESS-9	VESS-10	VESS-11	VESS-12	Mean	St Dev	RSD
10	37.321	52.513	48.407	45.196	50.164	51.488	54.899	51.842	56.103	52.008	56.846	60.920	51.48	6.06	11.77
15	66.192	65.282	60.967	65.696	62.607	63.161	68.768	63.954	70.495	64.381	75.062	70.323	66.41	4.03	6.08
20	77.886	78.605	72.997	77.848	71.375	74.589	79.423	73.496	80.839	78.284	82.311	87.141	77.90	4.40	5.65
30	89.323	90.616	87.369	94.116	86.833	92.707	92.018	89.659	93.484	88.000	95.530	98.501	91.51	3.54	3.87

## *f*<sub>2</sub> Calculation

	Reference Batch_R	Test Batch_T		
Time points (min)	% dissolved (mean)	% dissolved (mean)	(Rt-Tt)	(Rt-Tt) <sup>2</sup>
10	51.48	56.97	5.49	30.18
15	66.41	72.58	6.17	38.06
20	77.90	84.24	6.34	40.20
30	91.51	95.24	3.73	13.90
ΣRt	287.30	Σ	21.73	122.35

<b><i>f</i><sub>2</sub></b>	62.51
-----------------------------	-------

**Acceptance criterion:  
50 < *f*<sub>2</sub> < 100**

## Quando $f_2$ non è applicabile

- PKWP/BSWP Question and Answer 3.9

*Can interval estimation be used to inform decision making for the similarity of dissolution profiles based on an inferential statistical approach (with MD or other statistical measures)?*

*...the properties of the  $f_2$  sampling distribution do not allow the derivation of exact confidence intervals to adequately quantify the uncertainty of the  $f_2$  estimate. To address this, **bootstrap methodology** could be used to derive confidence intervals for  $f_2$  **based on quantiles** of re-sampling distributions, and this approach could actually be considered the preferred method over  $f_2$  and MD .*

- PKWP Question and Answer 3.11

*Expectations for bootstrapping to calculate the 90% confidence interval for the  $f_2$  similarity factor February 2022*

- Tecnica statistica non parametrica
- Calcola l'IC 90% di  $f_2$  e **E( $f_2$ )**
- La similarità è confermata se il limite inferiore dell'IC 90% (5th%) è  $\geq 50$

# PhEq\_bootstrap: Open-Source Software for the Simulation of $f_2$ Distribution in Cases of Large Variability in Dissolution Profiles

Aleksander Mendyk\*, Adam Paclawski, Jakub Szlęk, and Renata Jachowicz

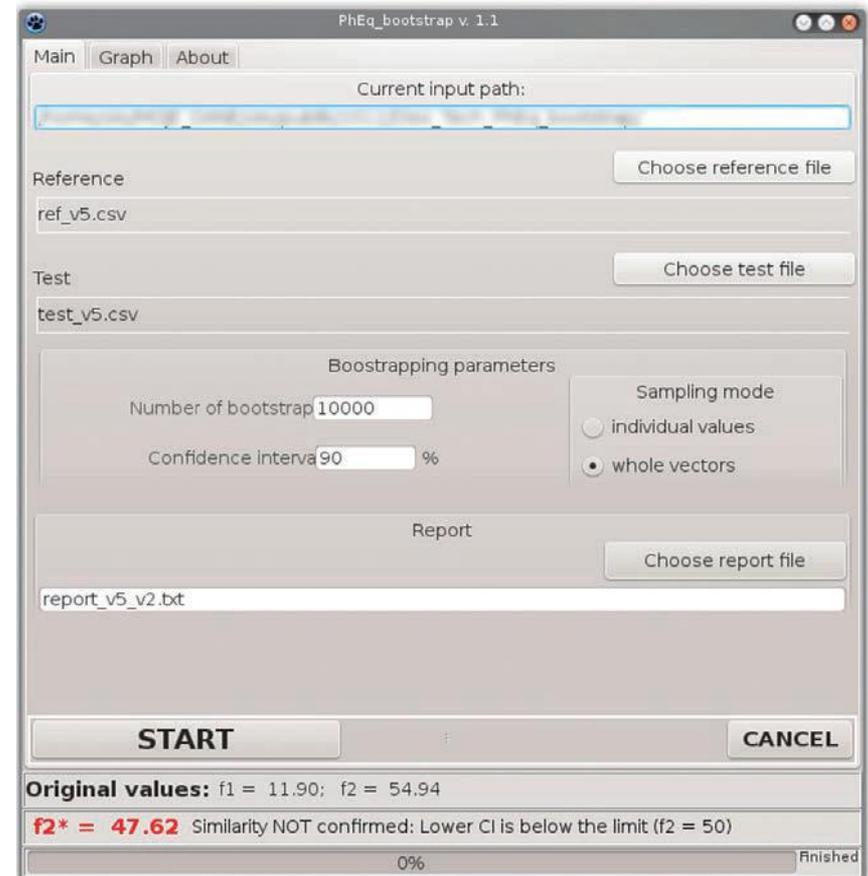
Department of Pharmaceutical Technology and Biopharmaceutics, Faculty of Pharmacy, Jagiellonian University–Medical College, Medyczna 9 St., 30-688 Kraków, Poland

**Table 1. Average Dissolution Profiles for Case Study 1 with Variability Assessment**

Time (min)	Q	SD	RSD (%)
<b>Reference</b>			
3	15.34	3.23	21.07
5	36.57	4.07	11.13
7	50.49	5.95	11.78
10	68.47	6.50	9.49
15	77.63	6.39	8.24
30	90.23	7.32	8.12
<b>Test</b>			
3	8.01	3.42	42.72
5	21.80	3.55	16.30
7	43.06	4.28	9.94
10	65.83	6.56	9.97
15	75.50	8.75	11.59
30	84.23	10.33	12.27

SD: standard deviation

RSD: relative standard deviation



PhEq\_bootstrap v. 1.1

Main | Graph | About

Current input path:

Reference: ref\_v5.csv (Choose reference file)

Test: test\_v5.csv (Choose test file)

Bootstrapping parameters:

Number of bootstrap: 10000

Confidence interval: 90 %

Sampling mode:

- individual values
- whole vectors

Report: report\_v5\_v2.txt (Choose report file)

**START** **CANCEL**

Original values: f1 = 11.90; f2 = 54.94

**f2\* = 47.62** Similarity NOT confirmed: Lower CI is below the limit (f2 = 50)

0% Finished

PhEq\_bootstrap v. 1.2

Main | Graph | About

Current input path:  
C:\Users\logrecoa\Documents\ANDREA LOGRECO\AIFA\bootstrap software\bootf2BCA\_v1.3\bootf2BCA\_

Reference Choose reference file  
Fluconazolo BATCH .txt

Test Choose test file  
Fluconazolo BATCH l.txt

Bootstrapping parameters

Number of bootstraps: 5000

Confidence interval: 90 %

Sampling mode  
 individual values  
 whole vectors

f2 auto-rule  
 no auto  
 1 profile  
 2 profiles

Report Choose report file  
text file

**START** **CANCEL**

**Original values:**  $f_1 = 17.47$ ;  $f_2 = 68.33$

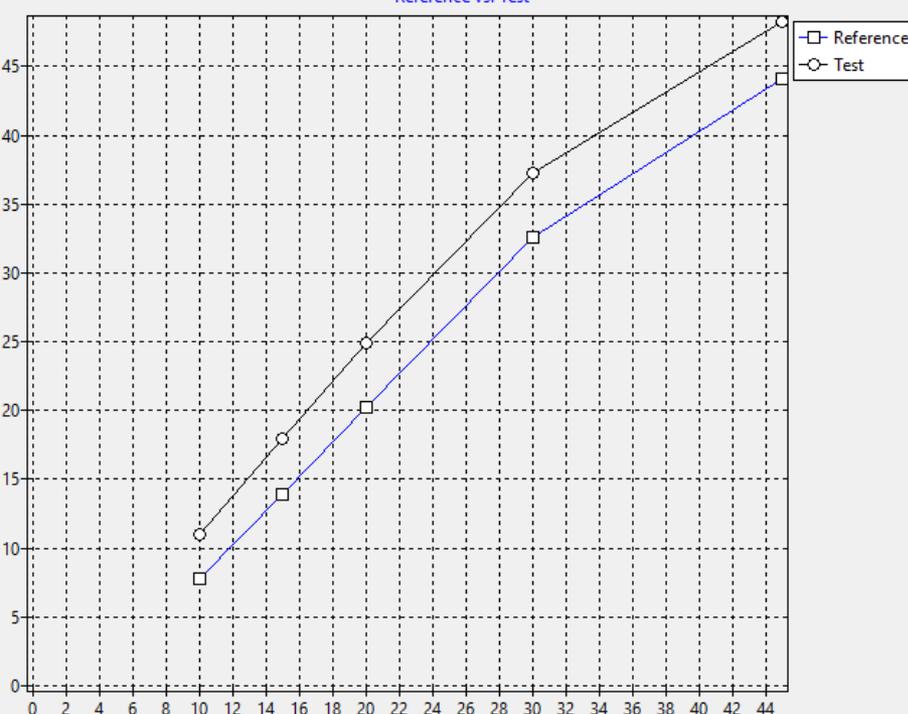
**$f_2^* = 55.38$**  Confirmed similarity: Lower CI exceeds the limit ( $f_2 = 50$ ) 

Finished

PhEq\_bootstrap v. 1.2

Main | Graph | About

Reference vs. Test



Copy to clipboard Copy to BMP file

**Original values:**  $f_1 = 17.47$ ;  $f_2 = 68.33$

**$f_2^* = 55.38$**  Confirmed similarity: Lower CI exceeds the limit ( $f_2 = 50$ ) 

Finished

### 3. Test di dissoluzione e similarità dei profili di dissoluzione a supporto delle domande di biowaiver (MR)

## Test di dissoluzione comparativi IR vs MR

- Restano validi i requisiti generali per la richiesta di un biowaiver
- Sono necessari almeno due test di dissoluzione in due steps:
  - Step 1: 2 ore a pH 1.2 seguite da 45 minuti a pH 6.8
  - Step 2: 2 ore a pH 4.5 seguite da 45 minuti a pH 6.8

## Come si valuta la similarità?

- In caso di formulazioni gastroresistenti il rilascio avviene dopo svuotamento gastrico (circa 13-15 min).
- Non è applicabile la regola che prevede una dissoluzione superiore all'85% entro 15 minuti.
- Il confronto dei profili di dissoluzione deve essere eseguito anche se la dissoluzione è superiore all'85% prima di 15 minuti a pH 6.8 in entrambi i prodotti o dosaggi.
- Pertanto, si raccomanda un programma di campionamento ristretto dopo che il prodotto è stato esaminato per 2 ore in mezzi che mimano l'ambiente gastrico (pH 1,2 o 4,5) poiché è necessario il confronto del profilo (utilizzando il calcolo f2) al fine di individuare il rilascio rapido del principio attivo.

## Esempio test di dissoluzione comparativi per MR

### Generic Application art. 10(1) cps rigide GR 120 mg e 240 mg

Dissolution testing Site	Study Report Location <vol/page, link>	
Dissolution Conditions	Apparatus	II (paddles) (peak vessels)
	RPM	50 rpm
	Medium	Acid stage (up to 120 min)   Buffer stage
	1 (QC)	0.1N HCl (pH 1.2)   pH 6.8 phosphate buffer
	2	pH 4.5 phosphate buffer   pH 6.8 phosphate buffer
	Volume	1000 mL
	Temperature	37.0°C±0.5°C
	Surfactant	NA

Biobatch



Biowaiver



Dissolution	Collection Times (minutes or hours)											f2
		60	120	125	130	135	140	145	150	165	180	
240 mg 12 of units	Medium 1 (pH 1.2, 6.8)	0	0	27	62	81	92	96	98	98	100	
	Medium 2 (pH 4.5; 6.8)	0	0	24	61	82	93	98	100	100	100	
120 mg 12 of units	Medium 1 (pH 1.2, 6.8)	0	0	21	58	80	91	96	98	100	100	79.2
	Medium 2 (pH 4.5; 6.8)	0	0	28	63	82	92	97	99	101	101	86.4
120 mg 12 of units	Medium 1 (pH 1.2, 6.8)	0	0	23	63	82	92	97	99	101	101	84.9
	Medium 2 (pH 4.5; 6.8)	0	0	15	61	81	92	98	99	101	102	75.1
120 mg 12 of units	Medium 1 (pH 1.2, 6.8)	0	0	12	54	78	91	98	101	103	104	61.0
	Medium 2 (pH 4.5; 6.8)	0	0	10	52	75	88	95	98	101	102	60.5

## Dose dumping

### EMA

#### *Quality of medicines questions and answers: Part 2*

### **Specific types of product - Need for in vitro dissolution studies with alcohol for modified-release oral products including opioid drug products. (Q&A 3)**

#### Questions

1. Is it considered that in vitro studies investigating the effect of alcohol / ethanol on dissolution / release might also be required for oral prolonged release formulations containing active substance other than opioids?
2. If so, should they be required only where rapid dose dumping of the active substance might be expected to cause clinically hazardous overdose, or should they be required for all oral prolonged-release products containing any active substance?

#### Answer

Where there are scientific grounds that the defined-release characteristics of the oral drug may be adversely affected by the presence of alcohol, then alcohol physicochemical incompatibility should be considered by the applicant. This would apply to all oral prolonged- (and delayed- and modified-) release products.

## Dose dumping

- Rilascio accelerato di principio attivo in presenza di alcol.
- In assenza di dati clinici, i risultati delle osservazioni in vitro con alcol (etanolo) possono essere considerati evidenza di una possibile incompatibilità fisico-chimica con le bevande alcoliche.
- La possibilità di tale incompatibilità con le bevande alcoliche dovrebbe essere considerata per tutti i prodotti a rilascio modificato.
- Studi addizionali di dissoluzione in presenza di alcol a pH 1.2 al fine di confermare lo stesso comportamento tra test e reference.
- Il range di alcol nel mezzo deve imitare i livelli che possono essere raggiunti nel liquido dello stomaco e nel tratto gastrointestinale prossimale dopo il consumo di alcool, ad es. 5%, 10% e 20%.
- Nel caso in cui sia dimostrata l'incompatibilità con l'alcol in vitro, devono essere incluse negli stampati le avvertenze appropriate (paragrafi 4.5-4.7 del RCP e 2 del FI).

## Studio di dose dumping

pH 1.2 e alcool 0%, 5%, 20%, 40%

% Drug dissolved in 500ml / 0.1N HCl / 50rpm/Paddle								
% Mean (Minimum - Maximum)								
Time (min)	Without Alcohol		With 5% Alcohol		With 20% Alcohol		With 40% Alcohol	
	Test	Reference	Test	Reference	Test	Reference	Test	Reference
15	18.6 (18 - 19)	19.2 (18 - 20)	17.3 (16 - 18)	20.4 (20 - 21)	12.0 (11 - 13)	15.7 (15 - 16)	12.0 (11 - 13)	16.5 (16 - 17)
30	27.8 (27 - 28)	28.8 (27 - 30)	26.6 (26 - 28)	28.8 (28 - 30)	19.4 (19 - 21)	22.6 (21 - 24)	19.8 (17 - 23)	25.2 (24 - 26)
45	35.3 (34 - 37)	35.7 (33 - 37)	33.8 (33 - 35)	35.2 (34 - 36)	25.7 (24 - 27)	28.3 (25 - 30)	27.5 (24 - 33)	32.7 (31 - 34)
60	41.2 (40 - 42)	42.0 (39 - 44)	39.9 (39 - 42)	40.7 (39 - 42)	31.3 (30 - 33)	36.6 (33 - 41)	34.9 (32 - 43)	39.5 (37 - 42)
120	58.6 (57 - 59)	59.5 (57 - 61)	57.5 (56 - 59)	56.0 (54 - 57)	49.1 (47 - 50)	51.2 (50 - 53)	64.8 (60 - 79)	64.8 (58 - 72)

pH 4.5 e alcool 0%, 5%, 20%, 40%

% Drug dissolved in 500ml / pH 4.5 Acetate buffer / 50rpm/Paddle								
% Mean (Minimum - Maximum)								
Time	Without Alcohol		With 5% Alcohol		With 20% Alcohol		With 40% Alcohol	
	Test	Reference	Test	Reference	Test	Reference	Test	Reference
15min	15.9 (15 - 17)	13.5 (13 - 14)	13.7 (13 - 14)	17.8 (17 - 18)	10.9 (10 - 11)	15.1 (14 - 16)	25.2 (24 - 26)	27.9 (25 - 29)
30min	23.8 (23 - 25)	22.9 (22 - 24)	20.9 (20 - 21)	24.8 (24 - 25)	18.3 (18 - 19)	22.0 (21 - 23)	36.1 (35 - 38)	43.5 (39 - 45)
1hr	35.3 (34 - 36)	33.3 (32 - 35)	32.5 (30 - 33)	35.8 (35 - 37)	31.0 (30 - 34)	33.4 (32 - 35)	51.0 (49 - 53)	59.6 (53 - 63)
2hr	51.2 (50 - 52)	47.8 (46 - 50)	49.9 (48 - 51)	51.6 (50 - 53)	54.4 (51 - 59)	52.0 (50 - 54)	72.1 (70 - 75)	83.6 (73 - 89)
3hr	62.8 (61 - 64)	58.3 (56 - 61)	61.8 (60 - 64)	63.6 (61 - 65)	76.3 (73 - 86)	66.4 (63 - 69)	86.8 (83 - 91)	95.8 (86 - 99)
4hr	71.2 (70 - 73)	66.8 (64 - 69)	71.0 (69 - 73)	73.0 (71 - 74)	91.1 (86 - 96)	76.2 (74 - 79)	96.8 (94 - 101)	97.8 (95 - 100)
6hr	82.6 (81 - 84)	77.8 (75 - 80)	82.4 (81 - 86)	85.4 (83 - 88)	97.1 (95 - 100)	92.0 (90 - 95)	100.3 (97 - 102)	98.4 (96 - 101)
8hr	88.5 (86 - 91)	84.6 (82 - 87)	88.3 (86 - 92)	93.0 (91 - 96)	97.3 (96 - 99)	98.3 (96 - 102)	100.6 (98 - 103)	98.8 (96 - 102)
12hr	93.3 (91 - 96)	88.6 (86 - 92)	92.1 (88 - 96)	99.1 (97 - 102)	97.9 (96 - 100)	101.7 (98 - 108)	101.0 (98 - 104)	99.1 (97 - 102)

## Dose dumping

.... *Nel caso in cui sia dimostrata l'incompatibilità con l'alcool in vitro del prodotto farmaceutico, devono essere incluse negli stampati le avvertenze appropriate (paragrafi 4.5-4.7 del RCP e 2 del FI).*

## RCP

### **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione**

*“Non deve essere consumato alcool in associazione con **Test x mg compresse a rilascio prolungato**, poiché questo riduce l'efficacia di **Test x mg compresse a rilascio prolungato** sul sonno”*

## FI

### **2 Cosa deve sapere prima di prendere *Test x mg compresse a rilascio prolungato***

*“Non consumi alcool prima, durante o dopo l'assunzione di **Test x mg compresse a rilascio prolungato**, poiché esso riduce l'efficacia di **Test x mg compresse a rilascio prolungato**”.*

## 4. Soluzioni orali

## Appendix II

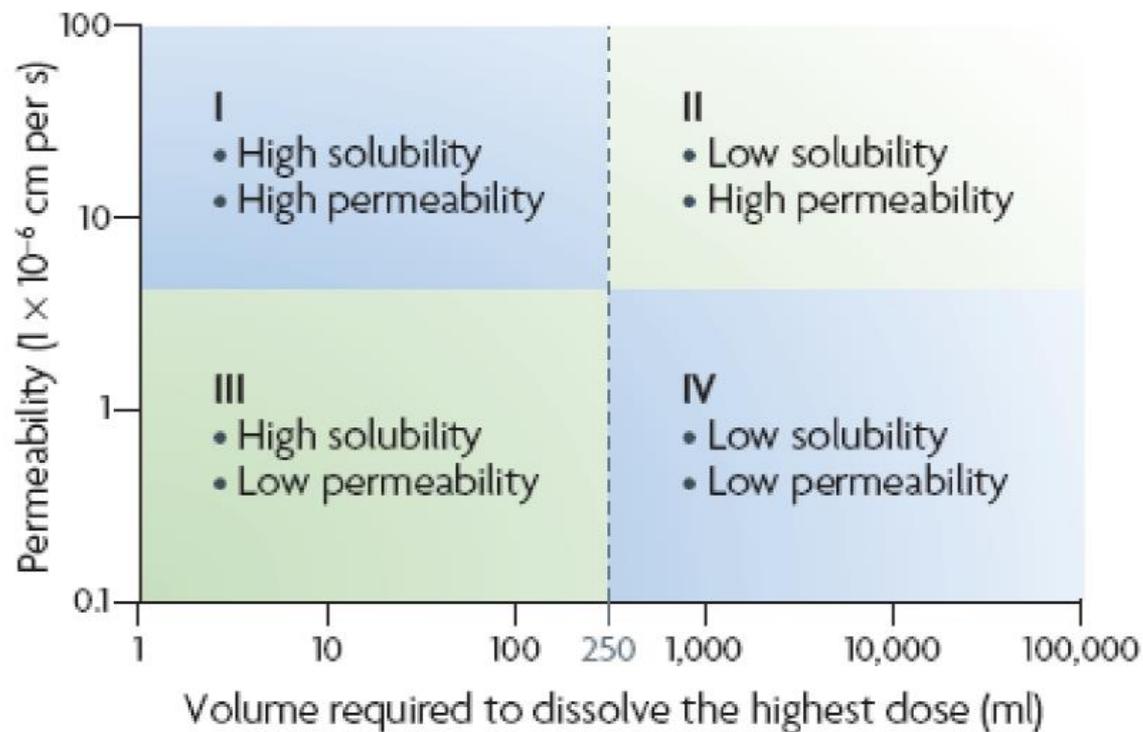
### *Oral solutions*

- Esonero dallo studio di BE:
  - se il prodotto in esame è una soluzione orale acquosa al momento della somministrazione e contiene un principio attivo nella stessa concentrazione di una soluzione orale approvata.
- Richiesta di uno studio di BE:
  - se gli eccipienti possono influenzare il transito gastrointestinale (es. sorbitolo, mannitolo, ecc.), l'assorbimento (es. tensioattivi o eccipienti che possono influenzare le proteine di trasporto), la solubilità in vivo (ad es. co-solventi) o la stabilità in vivo del principio attivo.
  - se il prodotto in esame è una soluzione orale ed il medicinale di riferimento è un'altra forma orale solida a rilascio immediato.

## 5. BCS-Based biowaiver

## Biopharmaceutical Classification System (BCS)

Sistema di classificazione internazionale dei principi attivi che combina i parametri di solubilità e permeabilità



COMMITTEE FOR MEDICINAL PRODUCTS FOR HUMAN USE  
(CHMP)

GUIDELINE ON THE INVESTIGATION OF BIOEQUIVALENCE

## APPENDIX III

### BCS-based Biowaiver



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

10 February 2020  
EMA/CHMP/ICH/493213/2018  
Committee for Medicinal Products for Human Use

## ICH M9 guideline on biopharmaceutics classification system-based biowaivers

### Step 5

Transmission to CHMP	25 July 2018
Adoption by CHMP for release for consultation	25 July 2018
Start of consultation	26 July 2018
Deadline for comments	26 January 2019
Final adoption by CHMP	30 January 2020
Date for coming into effect	30 July 2020

## BCS: come classificare un principio attivo

### Solubilità

- Test di dissoluzione con il dosaggio più alto nel range di pH 1.2-6-8 a  $37\pm 1^\circ\text{C}$  in 250 ml o meno;
- Almeno 3 replicati;
- La solubilità più bassa misurata nell'intervallo di pH compreso tra 1,2 e 6,8 verrà utilizzata per classificare il farmaco.
- $Do$  (Dose number) =  $(\text{Dose}/V_0)/C_s$

(Amidon, G. L A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. Pharm. Res. 1995, 12, 413–420 )

Dove la dose è pari alla dose maggiore,  $V_0 = 250$  ml (volume convenzionale d'acqua per assumere la dose) e  $C_s$  è la più bassa solubilità nel mezzo di dissoluzione.

Cut-off = 1

$Do < 1$  = altamente solubile

$Do > 1$  = scarsamente solubile

## BCS: come classificare un principio attivo

### Permeabilità

- Studi di biodisponibilità assoluta
- Studi di bilancio di massa
- Studi della permeabilità cellulare Caco-2
- Cut-off = 85%
  - permeabilità > 85% = altamente permeabile
  - permeabilità < 85% = scarsamente permeabile

## Condizioni di applicabilità per un BCS-Based Biowaiver

- Forme farmaceutiche solide a rilascio immediato ad azione sistemica
- Stessa forma farmaceutica e dosaggio del medicinale di riferimento
- Applicabile per principi attivi BCS I e III
- Stesso p.a. tra Test e Reference
- Differenti sali se il p.a. appartiene a BCS I
- Assunzione con acqua (aggiornamento ICH M9)
- ODT (solo se non vi è assorbimento nella cavità orale)
- Similarità dei profili di dissoluzione tra Test e Reference
  - BCS I:  $\geq 85\%$  in  $\leq 15$  minuti o in  $\leq 30$  minuti (confronto con f2)
  - BCS III:  $\geq 85\%$  in  $\leq 15$  minuti
- FDC
  - I profili di dissoluzione seguiranno i criteri del gruppo di appartenenza
    - Se tutti i p.a. sono BCS I, seguiranno i criteri del BCS I
    - Se un p.a. è BCS I e gli altri BCS III, seguiranno i criteri del BCS III

## Condizioni di non applicabilità per un BCS-Based Biowaiver

- Farmaci con assorbimento buccale o sublinguale
- Formulazioni a rilascio modificato
- Farmaci a stretto indice terapeutico
- Differenti esteri, eteri, isomeri, miscele di isomeri, complessi o derivati di una sostanza attiva rispetto al medicinale di riferimento

## Eccipienti

- La composizione del Test deve mimare quella del Reference
- Valutare gli eccipienti che impattano sull'assorbimento per:
  - alterazione della motilità GI
  - suscettibilità di interazioni con altri p.a (complessi)
  - alterazione della permeabilità
  - interazione con i trasportatori di membrana
- BCS I rappresenta un gruppo a basso rischio tuttavia:
  - Differenze quali/quantitative sono consentite
  - Gli eccipienti critici devono essere qualitativamente gli stessi e quantitativamente simili (differenza per singolo eccipiente e cumulativa entro  $\pm 10\%$ ) (aggiornamento ICH M9)
- BCS III rappresenta un gruppo a più alto rischio tuttavia:
  - Differenze qualitative non sono consentite (eccetto per film)
  - Gli eccipienti critici devono essere qualitativamente gli stessi e quantitativamente simili (differenza per singolo eccipiente entro  $\pm 10\%$ )
  - Differenza cumulativa di tutti gli eccipienti entro  $\pm 10\%$  del reference

### Examples of acceptable differences in excipients

#### **Example 1: BCS Class I biowaiver**

The formulation of the test product is qualitatively the same as that of the reference product. Additionally, it contains sorbitol, an excipient with known or suspected effects on drug absorption. The amount of sorbitol in the test formulation is within the permitted range of 45 mg to 55 mg based on the amount of sorbitol in the reference formulation (i.e., 50 mg  $\pm$  10%).

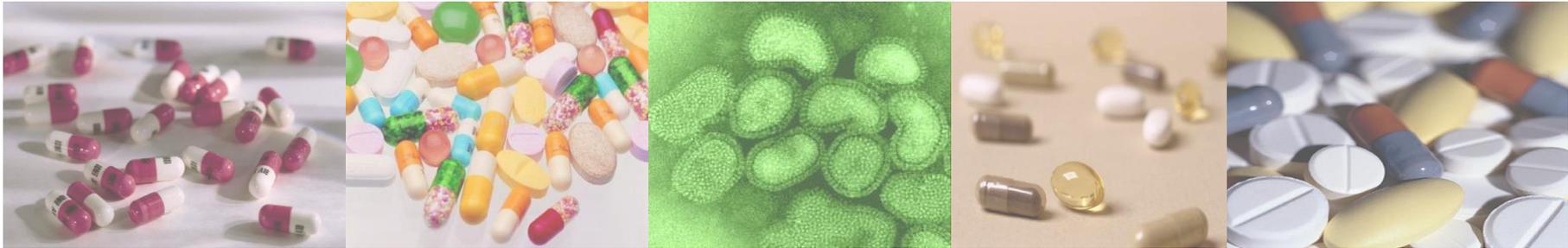
Component	Amount (mg) reference	Amount (mg) test
Drug substance	100	100
Microcrystalline cellulose (filler)	100	95
Sorbitol (filler)	50	55
HPMC (binder)	10	10
Talc (glidant)	5	5
Total	265	265

#### **Example 2: BCS Class III biowaiver**

The test formulation is qualitatively the same as the reference formulation. Additionally, it contains sorbitol, an excipient with known or suspected effects on drug absorption. The amount of sorbitol in the test formulation is within the permitted range of 9 mg to 11 mg based on the amount of sorbitol in the reference formulation (i.e., 10 mg  $\pm$  10%). Differences in the amount of other excipients are within the criteria outlined in Table 1, Section 3.1.

Component	Reference Product		Test Product		Absolute % difference relative to core weights
	Composition (mg)	Proportion relative to core weight (%w/w)	Composition (mg)	Proportion relative to core weight (%w/w)	
Drug substance	100	49.3%	100	46.5%	--
Lactose monohydrate (filler)	85	41.9%	97	45.1%	3.2%
Sorbitol (filler)	10	4.9%	9	4.2%	0.7%
Croscarmellose sodium (disintegrant)	6	3.0%	7	3.3%	0.3%
Magnesium stearate (lubricant)	2	1.0%	2	0.9%	0.1%
Total	203	100%	215	100%	
				<b>Total change:</b>	<b>4.3%</b>

- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-investigation-bioequivalence-rev1_en.pdf)
- [https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers-step-5\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/ich-m9-biopharmaceutics-classification-system-based-biowaivers-step-5_en.pdf)
- <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/clinical-pharmacology-pharmacokinetics/clinical-pharmacology-pharmacokinetics-questions-answers>
- <https://www.ema.europa.eu/en/human-regulatory/research-development/scientific-guidelines/qa-quality/quality-medicines-questions-answers-part-2#specific-types-of-product----need-for-in-vitro-dissolution-studies-with-alcohol-for-modified-release-oral-products-including-opioid-drug-products-section>
- Amidon, G. L A Theoretical Basis for a Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharm. Res.* 1995, 12, 413–420
- In vitro dissolution profile comparison--statistics and analysis of the similarity factor,  $f_2$ . Shah VP, Tsong Y, Sathe P, Liu JP. *Pharm Res.* 1998 Jun;15(6):889-96. doi: 10.1023/a:1011976615750. PMID: 9647355
- <https://medcraveonline.com/BBIJ/bootstrap-confidence-intervals-for-dissolution-similarity-factor-f2.html>
- [https://www.semanticscholar.org/paper/PhEq\\_bootstrap%3A-Open-Source-Software-for-the-of-f2-Mendyk-Pac%C5%82awski/77748f9aa61a26c8501673f1fce14d652d5ac18a](https://www.semanticscholar.org/paper/PhEq_bootstrap%3A-Open-Source-Software-for-the-of-f2-Mendyk-Pac%C5%82awski/77748f9aa61a26c8501673f1fce14d652d5ac18a)
- Comparison of free software platforms for the calculation of the 90% confidence interval of  $f_2$  similarity factor by bootstrap analysis. Noce L, Gwaza L, Mangas-Sanjuan V, Garcia-Arieta A. *Eur J Pharm Sci.* 2020 Apr 15;146:105259. doi: 10.1016/j.ejps.2020.105259. Epub 2020 Feb 10. PMID: 32058055
- García-Arieta A. Interactions between active pharmaceutical ingredients and excipients affecting bioavailability: impact on bioequivalence. *Eur J Pharm Sci.* 2014 Dec 18;65:89-97. doi: 10.1016/j.ejps.2014.09.004. Epub 2014 Sep 16. PMID: 25236823



**Grazie per l'attenzione**  
**Domande?**



## Contatti

[a.logreco@aifa.gov.it](mailto:a.logreco@aifa.gov.it)  
<http://www.aifa.gov.it/>