



Normativa Medicinali Equivalenti. Biowaiver

Andrea Logreco

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

27/05/2022

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

N.B. I am not receiving any compensation

Indice

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

1. Bioequivalenza: 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 biowaiver 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	Quantity (mg/tablet)	% w/w	Quantity (mg/tablet)	% w/w	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
Theoretical Weight	114.00	--	170.00	--	247.00	--	350.00	--

- 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

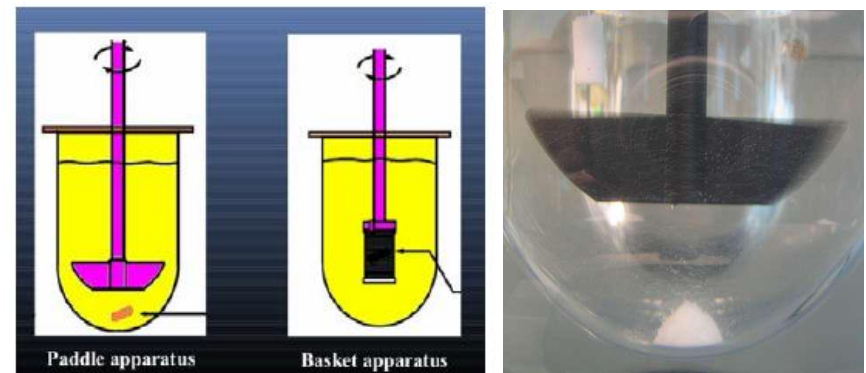
- Devono essere riportati i risultati dei test di dissoluzione *in vitro* su tre diversi livelli di pH (normalmente pH 1,2, 4,5 e 6,8) ottenuti con i lotti dei medicinali Test e Reference utilizzati nello studio di bioequivalenza.
- I risultati devono essere riportati come percentuale della quantità 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 ± 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 utilizzando la statistica 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	%
Drug Substance							
	Active substance	267	80.18%	534	80.18%	801	80.18%
Excipients							
	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.	-
Total tablet core weight		323.00	-	646.00	-	969.00	-
Coating							
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.	-
Total tablet weight		333.00	100	666.00	100	999.00	100

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 _m (mg)	%	U _m (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.
Core mass		100.00	100.00	200.00	100.00	---	---
Film coating excipients	v ³	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

Dissolution media	HCl 0.1N (pH 1.2) Phosphate buffer (pH 4.5) Phosphate buffer (pH6.8)	
Volume	900 mL	
Apparatus	Apparatus 2 (Paddles)	
Velocity	50 rpm	
Temperature	37°C ± 0.5°C	
Sampling times	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,^{1,4} Yi Tsong,² Pradeep Sathe,¹ and Jen-Pei Liu³



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

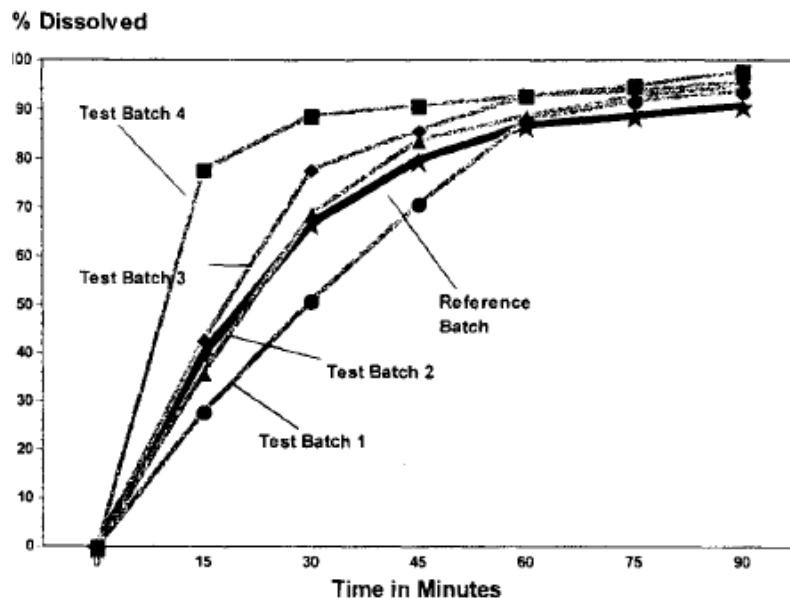


Fig. 1. Actual mean data.

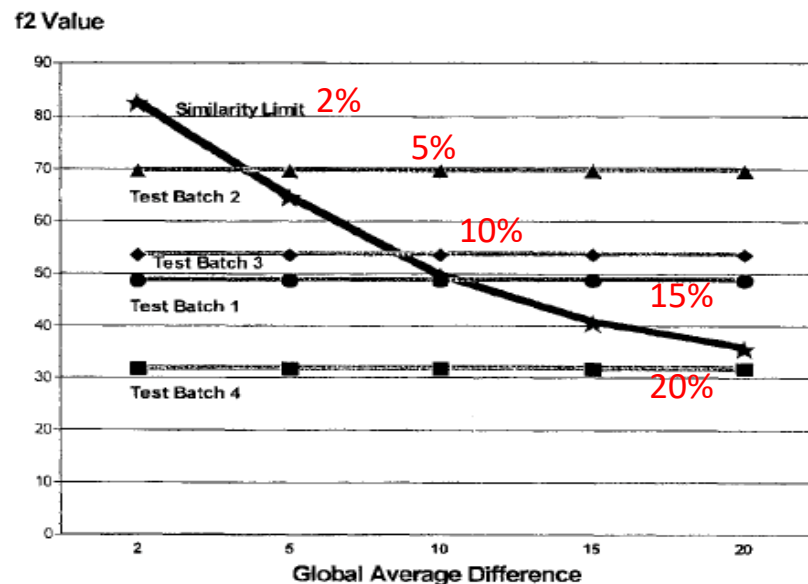


Fig. 2. Actual profile comparison with similarity limits.

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

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*₂ Calculation

	Reference Batch_R	Test Batch_T		
Time points (min)	% dissolved (mean)	% dissolved (mean)	(Rt-Tt)	(Rt-Tt) ²
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
ΣR_t	287.30	Σ	21.73	122.35

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

Acceptance criterion:
50 < *f*₂ < 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 (es. campioni molto piccoli)
- Calcola l'IC 90% di f_2 e **E(f_2)**
- La similarità è confermata se il limite inferiore dell'IC 90% (5th%) è ≥ 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 (%)
Reference			
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
Test			
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

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

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

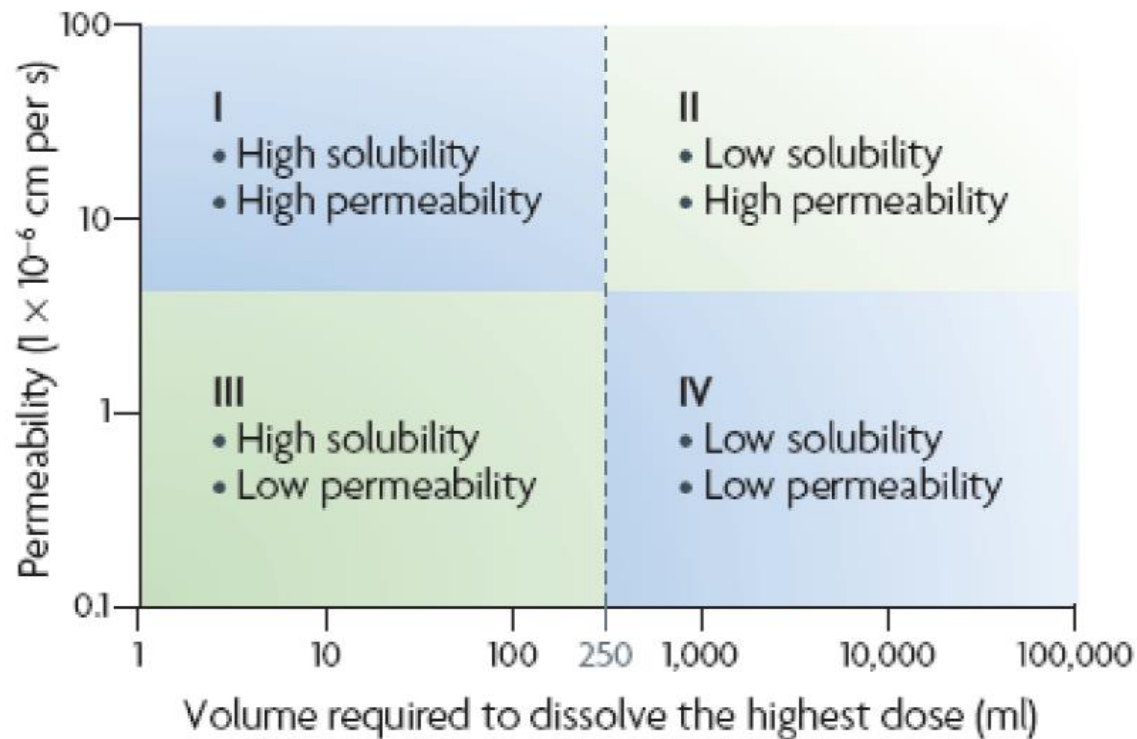
Oral solutions

- 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 ≤ 15 minuti o in ≤ 30 minuti (confronto con f2)
 - BCS III: $\geq 85\%$ in ≤ 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%).

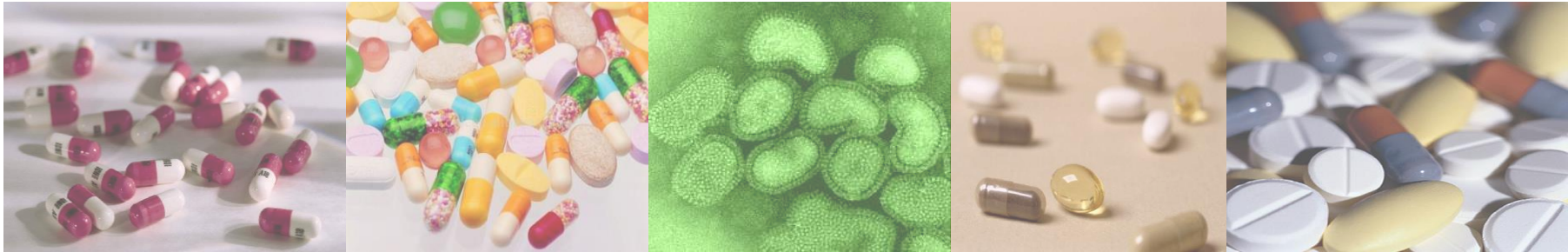
Component	Amount (mg) reference	Amount (mg) test
Drug substance	100	100
Microcrystalline cellulose (filler)	100	95
Sorbitol (filler)	50	55
HPMC (binder)	10	10
Talc (glidant)	5	5
Total	265	265

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%	
				Total change:	4.3%

- 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/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
- 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
<http://www.aifa.gov.it/>