

# PRIMERJAVA BIOEKVIVALENČNIH SMERNIC MED EMA IN FDA



Nina Brvar, mag. farm.  
prof. dr. Aleš Mrhar, mag. farm.

# UVOD

- ▶ Bioekvivalenca
  - odsotnost signifikantne razlike v hitrosti in obsegu absorpcije
  - po aplikaciji enakega molarnega odmerka dveh zdravil, ki sta farmacevtska ekvivalenta/alternativi
- ▶ Vrednotenje hitrosti in obsega absorpcije:  
 $c_p = f(t) \Rightarrow$  AUC (obseg),  $c_{max}$ ,  $t_{max}$  (hitrost)

# Generična zdravila

- ▶ Namen določitve bioekvivalence:
  - dokaz ekvivalence v biofarmaceutski kakovosti med generičnim zdravilom in referenčnim zdravilom
  - premostitev predkliničnih in kliničnih študij
- ▶ EMA:
  - enaka kvalitativna in kvantitativna sestava učinkovin,
  - enaka FO kot referenčno zdravilo,
  - dokazana bioekvivalenca z referenčnim zdravilom (študije BU).
- \*Različne soli, estri, etri, izomeri, zmesi izomerov, kompleksi ali derivati učinkovine se obravnavajo kot enaka učinkovina, razen če se ne razlikujejo signifikantno glede varnosti in/ali učinkovitosti.
- \*\*Poleg tega različne peroralne farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem veljajo za enako farmacevtsko obliko
- ▶ FDA strožja

# Smernice

	Naslov smernice	Datum objave
EMA	<b>Guideline on the Investigation of Bioequivalence</b> CPMP/QWP/EWP/1401/98 Rev. 1	januar 2010
	<b>Note for Guidance on Modified Release Oral and Transdermal Dosage Forms: Section II (Pharmacokinetic and Clinical Evaluation)</b> CPMP/EWP/280/96 Corr *	julij 1999
	<b>Questions &amp; Answers: Positions on specific questions addressed to the EWP therapeutic subgroup on Pharmacokinetics</b> EMA/618604/2008 Rev. 1	julij 2009
	<b>Guideline on Clinical Development of Fixed Combination Medicinal Products</b> CHMP/EWP/240/95 Rev. 1	februar 2009
	<b>Guidance for Industry: Bioavailability and Bioequivalence Studies for Orally Administered Drug Products – General Considerations</b>	marec 2003
FDA	<b>Guidance for Industry: Food-Effect Bioavailability and Fed Bioequivalence Studies</b>	december 2002
	<b>Guidance for Industry: Waiver of In Vivo Bioavailability Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics Classification System</b>	avgust 2001
	<b>Guidance for Industry: Statistical Approaches to Establishing Bioequivalence</b>	januar 2001
	<b>Guidance for Industry: Extended Release Oral Dosage Forms: Development, Evaluation, and Application of In Vitro/In Vivo Correlations</b>	september 1997
	<b>Guidance for Industry: Submission of Summary Bioequivalence Data for ANDAs</b>	april 2009

# NAČRT, IZVEDBA IN OVREDNOTENJE BE ŠTUDIJ

- ▶ Eksperimentalni načrt študije
- ▶ Vrsta raziskave
  - En odmerek ali več odmerkov
    - Farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem
    - Farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem
  - Na tešče ali s hrano
    - Farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem
    - Farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem

# Eksperimentalni načrt študije

- ▶ Podobna priporočila EMA in FDA
- ▶ Primerjava dveh formulacij:
  - neponovljeni navzkrižni načrt z dvema periodama in dvema sekvencama
  - ustrezno dolgo dobo izpiranja med periodama ( $> t_{1/2}$ )
  - Alternativno:
    - Vzporedni (zelo velika  $t_{1/2}$ )
    - ponovljeni načrt (variabilna farmakokinetika–EMA, prednosti–FDA)
      - primerjava intrasubjektne variabilnosti za T in R formulacijo,
      - več informacij o intrinzičnih faktorjih,
      - zmanjša število subjektov BE študije.
    - Ponovljeni navzkrižni načrt s tremi ali štirimi periodami (EMA, FDA)
    - Ponovljeni navzkrižni načrt s tremi ali štirimi periodami in dvema sekvencama (FDA)

# Primeri ponovljenega načrta

<b>A</b>	<i>Perioda</i>				
		<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>	<i>4</i>
<i>Sekvenca</i>	<i>1</i>	T	R	T	R
	<i>2</i>	R	T	R	T

priporočen načrt s štirimi periodami, dvema sekvencama in dvema formulacijama (FDA)

<b>B</b>	<i>Perioda</i>			
		<i>1</i>	<i>2</i>	<i>3</i>
<i>Sekvenca</i>	<i>1</i>	T	R	T
	<i>2</i>	R	T	R

priporočen načrt s tremi periodami, dvema sekvencama in dvema formulacijama (FDA)

- enaki seriji testne (T) in referenčne (R) formulacije
- ustrezno dobo izpiranja med periodama
- večje število subjektov za primer B v primerjavi z A

# En odmerek ali več odmerkov

- » Farmaceutske oblike s takojšnjim sproščanjem



- ▶ študija po enkratni aplikaciji odmerka (EMA, FDA); bolje prikaže hitrost absorpcije kot po večkratni
- ▶ Alternativno tudi po večkratni:
  - občutljivost analizne metode (EMA–izjemni primeri, FDA)
  - Velika intersubjektna variabilnost (FDA)
  - ko študija po enkratni aplikaciji odmerka ne more biti izvedena na zdravih prostovoljcih (FDA)

# En odmerek ali več odmerkov

- » Farmaceutske oblike s prirejenim sproščanjem

	zakasnjeno	podaljšano
EMA	enkratna aplikacija večkratna v primeru v primeru od odmerka odvisne farmakokinetike ali časovno odvisne farmakokinetike	enkratna in večkratna aplikacija
FDA	enkratna aplikacija*	enkratna aplikacija*

\*FDA:

- ▶ študije po enkratni aplikaciji odmerka so bolj občutljive pri obravnavi primarnega vprašanja BE (tj., sproščanje učinkovine iz farmacevtske oblike v sistemsko cirkulacijo),
- ▶ študije po večkratni aplikaciji odmerka niso priporočljive niti v primeru, kjer je prisotna nelinearna farmakokinetika.

# Na tešče ali s hrano

- » Farmaceutske oblike s takojšnjim sproščanjem

	EMA	FDA
splošno	na tešče ali s hrano (SmPC referenčnega zdravila)	na tešče in s hrano
izjeme	zdravila s posebnimi lastnostmi formulacije (na tešče in s hrano)	<ul style="list-style-type: none"> <li>•T in R imata podobne profile sproščanja, se hitro raztapljata (BCS I)</li> <li>•Uporaba R le na prazen želodec</li> <li>•Uporaba R ne vsebuje informacij o vplivu hrane na A</li> </ul>
načrt študije	<p>Obe študiji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•2 ločenih študiji z navzkrižnim načrtom z 2 per. in 2 sekv.</li> <li>•ali 1 navzkrižne študije s 4 per.</li> </ul>	navzkrižni načrt študije z 2 per. in 2 sekv. (ista jakost in serija T)

	EMA	FDA
Testni obrok		Pričakovani največji vpliv na GI fiziologijo
	<p>Visokokalorični, visokomaščobni obrok 800–1000 kcal 50% maščob</p> <p>150 kcal proteinov 250 kcal OH 500–600 kcal maščob</p>	<p>Visokokalorični, visokomaščobni obrok 800–1000 kcal 50% maščob</p> <p>150 kcal proteinov 250 kcal OH 500–600 kcal maščob</p>
Primer:		dve na maslu pečeni jajci, dve rezini slanine, dve rezini toast kruha z maslom, pribl. 120 g praženega krompirja in pribl. 240 ml polnomastnega mleka
	<p>Sestava obroka opisana glede na vsebnost proteinov, ogljikovih hidratov in maščob</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•v gramih,</li> <li>•kalorijah in</li> <li>•relativni kalorični vsebnosti</li> </ul>	kalorična razčlenitev obroka

# Na tešče ali s hrano

- » Farmaceutске oblike s prirejenim sproščanjem

	EMA	FDA
FO s prirejenim sproščanjem		na tešče in s hrano
Gastrorezistentne FO	na tešče in s hrano (visoko kaloričen obrok z visoko vsebnostjo maščob)	
FO s podaljšanim sproščanjem	na tešče in s hrano	
posebnosti	manj stroge zahteve, kadar SmPC R navaja informacije o aplikaciji zdravila glede na vnos hrane	/



	EMA	FDA
Načrt študije	<p>Obe študiji:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>•2 ločenih študiji z navzkrižnim načrtom z 2per. in 2sekv. (1x odmerek)</li> <li>•ali 1 navzkrižne študije s 4 per. (1x odmerek); <i>primerjava vpliva hrane med T in R</i></li> </ul>	<p>navzkrižni načrt študije z 2per. in 2sekv. (ista jakost in serija T)</p>
Testni obrok	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Enako kot pri IR-FO</li> <li>•Visokokalorični obrok z visoko vsebnostjo maščob</li> <li>•Ni priporočil glede vrste obroka.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Enako kot pri IR-FO</li> <li>•Visokokalorični obrok z visoko vsebnostjo maščob</li> </ul>

»Ali se lahko zdravilo s prirejenim sproščanjem velja za generično, če nanj hrana nima vpliva, medtem ko na inovatorjevo zdravilo ima?«

- ▶ Na splošno:
  - Generično zdravilo je bioekvivalentno zdravilu inovatorja v pogojih na tešče in s hrano.
  - Razlike v vplivu hrane med T in R kažejo na razlike med T in R.
- ▶ Sprejemljivo pod naslednjimi pogoji:
  - da je to klinično utemeljeno,
  - da ostane besedilo v SmPC nespremenjeno in
  - da ni tveganja za bolnika, ko vzame zdravila bodisi z ali brez hrane.

# REFERENČNO IN TESTNO ZDRAVILO

	EMA	FDA
Izbor R	<p>odobreno v EU:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>•dovoljenje za promet (popolnega dosje),</li><li>•del globalnega dovoljenja za promet referenčnega zdravila.</li><li>•izbira naj bi bila utemeljena v Modulu 1.2.</li><li>•Izbor glede na sproščanje in vsebnost utemeljen s profili sproščanja in analizo vsebnosti.</li></ul>	iz Oranžne knjige
Kontrola T in R	•vsebnost serije T naj se ne bi razlikovala za več kot 5% od vsebnosti serije R	•vsebnost serije T naj se ne bi razlikovala za več kot 5% od vsebnosti serije R

# Izbor T

- ▶ T, uporabljeno v BE študiji naj bi bilo reprezentativno zdravilu, ki se namerava tržiti.
- ▶ Priporočila EMA:
  - iz serije, ki predstavlja najmanj 1 / 10 obsega proizvodnje ali 100.000 enot
  - proces proizvodnje izdelka izvedljiv tudi v industrijskem merilu (vsaj 100.000 enot)
  - T seriji, na kateri je bila dokazana BE: potrebno določiti lastnosti in specifikacije ključnih značilnosti kakovosti zdravila (sproščanje)
  - Primerjava profilov sproščanja s T serijo z dokazano BE in pilotnimi serijami in/ali proizvodnimi serijami v polnem obsegu (na prvih 3 proizvodnih serijah)
  - vlagatelj serije ne bi tržil dokler primerjalno testiranje profilov sproščanja ni končano

	EMA	FDA
Pakiranje T in R	<ul style="list-style-type: none"> <li>•oba pakirana individualno za vsakega subjekta in vsako periodo, bodisi pred pošiljanjem na kraj izvedbe študije ali na kraju samem</li> <li>•Pakiranje v skladu z GMP</li> </ul>	/
Shranjevanje T in R	/	Najmanj 5 let*

\* Priporočil ni več v novih smernicah.

# SUBJEKTI

	EMA	FDA
<b>zdravi prostovoljci/ pacienti</b>	zdravi prostovoljci*	zdravi prostovoljci*
<b>spol</b>	moški in ženske	moški in ženske**
<b>starost</b>	≥18 let	≥ 18 let**
<b>telesna masa</b>	ITM 18.5 – 30 kg/m <sup>2</sup>	/
<b>rasa</b>	/	**
<b>kajenje</b>	po možnosti nekadilci ali zmerni kadilci (<10 cigaret/dan)	/
<b>genotipizacija, fenotipizacija</b>	lahko je dovoljena***	/

\* možnost izvedbe BE študije na pacientih

\*\* preferirana izvedba študije na tarčni populaciji

\*\*\* varnostni ali farmakokinetični ralogi

	EMA	FDA
<b>Število subjektov</b>	≥12	≥12

skupno število subjektov v študiji zagotavlja ustrezno moč študije za dokaz BE

# IZVEDBA ŠTUDIJE

## ▶ Standardizacija

- Namen: zmanjšanje variabilnosti vseh dejavnikov, ki so vključeni v BE študijo, z izjemo formulacijskih
- standardizacijo hranjenja in vnosa tekočin ter aplikacijo zdravila

## ▶ Vzorčenje

- Namen: ustrezen opis celotne plazemske koncentracijske krivulje v odvisnosti od časa (opis faze absorpcije, distribucije in eliminacije učinkovine)

# Standardizacija

	EMA	FDA
Volumen tekočine	Najmanj 150 ml	240 ml
Fasted pogoji	Vsaj 8 ur	Vsaj 10 ur, preko noči
Vnos testnega obroka (fed študije)	<ul style="list-style-type: none"><li>•Začetek hranjenja 30 min pred aplikacijo zdravila</li><li>•Čas hranjenja <math>\leq</math> 30 min</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•Začetek hranjenja 30 min pred aplikacijo zdravila</li><li>•Čas hranjenja <math>\leq</math> 30 min</li><li>•Skladno s priporočili SmPC originatorja</li></ul>



	EMA	FDA
Vnos tekočine po aplikaciji	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Po želji, razen 1 h pred in po aplikaciji</li> <li>•Brez alkohola med študijo</li> <li>•Vzdržnost od pijače in hrane, ki lahko vplivajo na funkcijo obtočil, prebavil, jeter ali ledvic</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Po želji, razen 1 h pred in po aplikaciji</li> <li>•Brez alkohola med študijo (od 24h pred začetkom periode do zadnjega odvzema vzorca)</li> </ul>
Hrana po aplikaciji	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Ni dovoljena vsaj 4h po aplikaciji</li> <li>•Naprej pa standardizirani glede časa in sestave</li> </ul>	
Druga zdravila	<ul style="list-style-type: none"> <li>•Brez sočasnega jemanja drugih zdravil (vključno s pripravki rastlinskega izvora); izjema kontraceptivi, zdravljenje stranskih učinkov (poročilo!)</li> <li>•V določenih primerih pa je iz razlogov, povezanih z varnostjo ali prenašanjem, potrebna sočasna aplikacija pri vseh subjektih</li> <li>•Glede na priporočilo SmPC originatorja</li> </ul>	/

# Vzorčenje – plazemski vzorci

- ▶ časi vzorčenja razporejeni tako, da omogočajo točno oceno:
  - najvišje koncentracije učinkovine v krvi ( $C_{\max}$ ) in
  - terminalne hitrostne konstante ( $\lambda_z$ )  $\Rightarrow$  zanesljiva ocena  $AUC_{0-\infty}$

	EMA	FDA
Število vzorcev	zadostno število vzorcev	12–18 vzorcev na subjekt na odmerek (vključno z »predose« vzorcem)
Ocena $C_{\max}$	<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>C_{\max}</math> ni prva točka</li><li>• pogosto vzorčenje okrog napovedanega <math>t_{\max}</math></li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>• <math>C_{\max}</math> ni prva točka</li><li>• Predlaga pilotno študijo (5 in 15 minut po aplikaciji, kasneje 2 – 5 vzorcev v prvi uri po aplikaciji)</li><li>• vsaj 2 merljiva vzorca pred pričakovanim <math>t_{\max}</math></li></ul>
Ocena terminalne hitrostne konstante	odvzem vsaj 3–4 vz. v terminalni log–linearni fazi	odvzem vsaj 3–4 vz. v terminalni log–linearni fazi

čas vzorčenja 72h:  
zagotovljen prehod FO skozi GIT (približno 2 do 3 dni)  
⇒ končana absorpcija učinkovine

	EMA	FDA
Dolžina vzorčenja	zanesljiva ocena obsega izpostavljenosti ⇒ $AUC_{0 \rightarrow t}$ vsaj 80% $AUC_{0 \rightarrow \infty}$	vsaj tri ali več terminalnih razpolovnih dob učinkovine
Posebni primeri	IR: <72 h ⇒ $AUC_{0 \rightarrow 72}$	učinkovine z dolgo razpolovno dobo $AUC_{0 \rightarrow 72}$ : le za nizko intrasubjektivno variabilnost
	<b>Gatrorезistentne tabl.</b> ⇒ zakasnjena A ⇒ nepopolni profili se lahko izključijo iz statistične analize	/
Večkratna aplikacija	IR: natančna določitev $AUC_{0 \rightarrow T}$	/

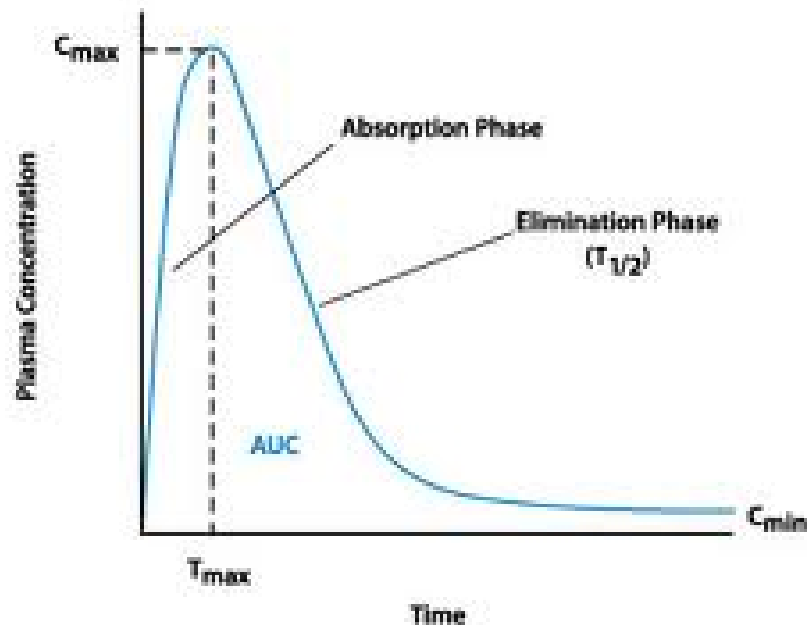
# Vzorčenje – urinski vzorci

	EMA	FDA
Čas zbiranja urina	<ul style="list-style-type: none"><li>•3 term. razpolovne dobe</li><li>•≤ 72h</li></ul>	/
Posebni primeri	Endogene snovi – opredelitev izhodiščnega profila za vsak subjekt v vsaki periodi	/

# POMEMBNE ZNAČILNOSTI

- ▶ Farmakokinetični parametri
- ▶ Prvotna spojina ali metaboliti
- ▶ Enantiomeri
- ▶ Endogene snovi
- ▶ Zdravila, katerih učinkovine so kompleksne zmesi
- ▶ Uporaba urinarnih podatkov

# Farmakokinetični parametri



FK parameter	EMA	FDA
$C_{max}$	najvišja koncentracija, določena neposredno iz podatkov, brez interpolacije	
$C_{max,ss}$	najvišja koncentracija v stacionarnem stanju	
$C_{min,ss}$	/	koncentracija ob koncu intervala odmerjanja
$t_{max}$	čas, v katerem je dosežen $C_{max}$	
$t_{max,ss}$	čas v katerem je dosežen $C_{max,ss}$	
$AUC_{0 \rightarrow t}$	površina pod koncentracijsko krivuljo v odvisnosti od časa od časa nič oz. od aplikacije do časa t, kjer je t zadnja časovna točka z merljivo koncentracijo	
$AUC_{0 \rightarrow \infty}$	površina pod koncentracijsko krivuljo v odvisnosti od časa ekstrapolirana do neskončnosti ( $AUC_{0 \rightarrow t} + C_t/\lambda_z$ , kjer je $C_t$ zadnja merljiva koncentracija)	
$AUC_{0 \rightarrow 72h}$	površina pod koncentracijsko krivuljo v odvisnosti od časa od aplikacije do 72 ur	
$AUC_{0 \rightarrow \tau}$	površina pod koncentracijsko krivuljo v odvisnosti od časa od časa nič do časa $\tau$ v intervalu odmerjanja v stacionarnem stanju, kjer je $\tau$ dolžina intervala odmerjanja	
delni AUC	AUC skrajšan v populacijski mediani $t_{max}$ vrednosti referenčne formulacije	
rezidualna površina	ekstrapolirana površina $((AUC_{0 \rightarrow \infty} - AUC_{0 \rightarrow t}) / (AUC_{0 \rightarrow \infty}))$	
$t_{1/2}$	terminalna razpolovna doba	
$\lambda_z$	terminalna hitrostna konstanta	
$C_{av}$	povprečna koncentracija med dozirnimi intervalom v stacionarnem stanju ( $AUC_{\tau}/\tau$ )	
nihaj	/	$(C_{max} - C_{min}) / C_{min}$
fluktuacija	/	$(C_{max} - C_{min}) / C_{av}$
$Ae_{0 \rightarrow t}$	kumulativna urinarna ekskrecija nespremenjene učinkovine od aplikacije do časa t	/
$R_{max}$	najvišja hitrost urinarnega izločanja	/

# Prvotna spojina ali metaboliti

Priporočeno merjenje koncentracij prvotne spojine.

koncentracijski profil prvotne: spremembe v obnašanju formulacije ⇒ bolj občutljiv za odkrivanje razlik v hitrosti absorpcije med T in R

koncentracijski profil metabolita: nastanek, distribucijo in eliminacijo metabolita. Torej je  $C_{\max}$  prvotne spojine običajno kot  $C_{\max}$  metabolita

## ► Posebni primeri:

- problemi z občutljivostjo analizne metode,
- vpliv metabolita na varnost/učinkovitost,
- neaktivna predzdravila.



# Merjenje metabolitov – posebni primeri

	EMA	FDA
<b>občutljivost analizne metode</b>	le kadar vlagatelj ustrezno utemelji, da občutljivost analizne metode za merjenje prvotne spojine ni mogoče izboljšati	manj stroga
<b>varnost/učinkovitost</b>	zadostuje merjenje prvotne učinkovine	merjenje obeh, razen če je aktivnost metabolita nizka in ne prispeva k varnosti/učinkovitosti
<b>predzdravilo</b>	merjenje prvotne učinkovine, medtem ko aktivnega metabolita ni potrebno meriti dokazati BE za glaven aktiven metabolit brez merjenja prvotne spojine le v primeru nizke koncentracije in hitre eliminacije predzdravil	merjenje obeh, če le-to omogoča občutljivost analizne metode. Sicer zadostuje merjenje aktivnega metabolita.

# Enantiomeri

## EMA

- akiralna bioanalizna metoda
- merjenje posameznih enantiomerov (vsi od naslednji pogoji):
  - (1) enantiomera izkazujeta različno farmakokinetiko,
  - (2) enantiomera izkazujeta izrazito razliko v farmakodinamiki,
  - (3) razmerje izpostavljenosti (AUC) enantiomerov se spremeni z razliko v hitrosti absorpcije – ker je to pogosto neznano, so priporočila EMA strožjaČe je samo eden od enantiomerov farmakološko aktiven ali ima majhen prispevek k aktivnosti, zadostuje dokaz BE za aktivni enantiomer.

## FDA

- merjenje racemata z uporabo akiralne analizne metodo
- dokaz BE za vsak enantiomer (vsi naslednji pogoji):
  - (1) različne farmakodinamske lastnosti enantiomerov,
  - (2) različne farmakokinetične lastnosti enantiomerov,
  - (3) glavna učinkovitost in varnost pripadata manjšemu enantiomeru,
  - (4) pri vsaj enem od enantiomerov je prisotna nelinearna absorpcija

# Drugo

	EMA	FDA
Endogene snovi	IR: uporaba popravka na izhodiščno raven	/
Učinkovina=kompleksna zmes	/	<ul style="list-style-type: none"><li>•merjenje vseh aktivnih ali potencialno aktivnih komponent za dokaz BE ni zaželeno</li><li>•BE študije temeljijo na majhnem številu označevalcev hitrosti in obsega absorpcije</li></ul>
Urinarni podatki	kadar zanesljivo merjenje plazemskega koncentracijskega profila prvotne spojine v odvisnosti od časa ni mogoče (upravičiti)	/

# JAKOSTI

- ▶ Farmaceutске oblike s takojšnjim sproščanjem
- ▶ Farmaceutске oblike s prirejenim sproščanjem
  - Farmaceutске oblike s podaljšanim sproščanjem
  - Farmaceutске oblike z zakasnjениm sproščanjem

# Farmaceutske oblike s takojšnjim sproščanjem

testno zdravilo vsebuje več jakosti

- ▶ Ali je potrebno opraviti BE študije na vseh jakostih?
- ▶ Če NE, na kateri jakosti?

	EMA	FDA
	dokaz BE na le eni ali dveh jakostih	
Izbor jakosti za BE	Glede na <b>linearnost v farmakokinetiki</b> učinkovine (natančno definirano) razlike v z odmerkom prilagojenim AUC ustrezale kriteriju $\pm 25\%$	Glede na proporcionalnost v sestavi med različnimi jakostmi oz. linearnosti v farmakokinetiki učinkovine
	BE na jakosti-h, ki so najbolj občutljive za zaznavanje potencialnih razlik med formulacijami $\Rightarrow$ <i>in vivo</i> BE študije za ostale jakosti se opustijo	

# Kriteriji za opustitev BE študije za dodatno jakost

EMA	FDA
<ul style="list-style-type: none"><li>•isto proizvodno mesto, proces oz. tehnologija,</li><li>•kvalitativna sestava različnih jakostih je enaka,</li><li>•sestava jakosti je kvantitativno proporcionalna; v primeru odstopanj še primeri, ki dopuščajo opustitev</li><li>•podatki <i>in vitro</i> sproščanja potrjujejo ustreznost opustitve dodatnega <i>in vivo</i> BE testiranja</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>•je zdravilo v enaki FO, vendar v različnih jakostih,</li><li>•je jakost proporcionalno podobna v učinkovinah in pomožnih snoveh z jakostjo zdravila (natančna opredelitev proporcionalne podobnosti)</li><li>•nova jakost ustreza primernim <i>in vitro</i> testom sproščanja</li></ul>
na najvišji jakosti	na najvišji jakosti
Na jakosti < najvišje v primeru <ul style="list-style-type: none"><li>•iz razlogov varnosti</li><li>•topnost učinkovine (lin. FK)</li></ul>	Na jakosti < najvišje iz razlogov varnosti, če so izpolnjeni dodatni pogoji glede linearne E, proporcionalne podobnosti sestave, testov sproščanja
Na jakosti > najvišje v primeru težav z občutljivostjo analizne metode	Na jakosti > najvišje v primeru težav z občutljivostjo analizne metode

# Farmaceutske oblike s podaljšanim sproščanjem

	EMA	FDA
enoenotne	<ul style="list-style-type: none"><li>•za vsako jakost potrebna študija po enkratni aplikaciji odmerka pod pogoji na tešče</li><li>•Študije po večkratni aplikaciji se lahko izvedejo na najvišji (pogoji)</li></ul>	•študija po enkratni aplikaciji v pogojih na tešče na najvišji jakosti
večenojne	študija po enkratni aplikaciji odmerka v pogojih na tešče na najvišji jakosti (pogoji:linearna FK, proporcionalna sestava nižjih jakosti, formulaciji vsebujeta enake kroglice ali pelete, sprejemljivi profili sproščanja)	študija po enkratni aplikaciji odmerka v pogojih na tešče na najvišji jakosti (pogoji:proporcionalna sestava nižjih jakosti, formulaciji vsebujeta enake kroglice ali pelete, sprejemljivi profili sproščanja)
fed	na najvišji jakosti	na najvišji jakosti, razen v primeru vprašljive varnosti

# Farmacevtske oblike z zakasnjnim sproščanjem

EMA	FDA
splošne zahteve za opustitev BE študije za dodatno jakost, ki trenutno veljajo za farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem	študija enkratnega odmerka v pogojih na tešče na najvišji jakosti enaki pogoji, kot v primeru FO s podaljšanim sproščanjem (večnotne: podobnost profilov sproščanja, enoenotne: profili sproščanja so primerljivi med jakostmi, proporcionalna podobnost med jakostmi, enak mehanizem sproščanja pri vseh jakostih)
Dodatne zahteve glede proporcionalne sestave, da se zagotovi gastrorezistenco vseh jakosti	
Fed študija na najvišji jakosti	Fed študija na najvišji jakosti razen v primeru vprašljive varnosti



# BIOANALIZNA METODA

- ▶ za kvantitativno ovrednotenje učinkovin in njihovih metabolitov
- ▶ dobra laboratorijska praksa (DLP)
- ▶ bioanalizne metode naj bi bile dobro okarakterizirane, validirane in dokumentirane
- ▶ validacija:
  - stabilnost raztopin (tj. osnovnih in delovnih raztopin),
  - stabilnost analita (analitov) v biološkem matriksu pod pogoji izvajanja analize v celotnem obdobju shranjevanje,
  - specifičnost oz. selektivnost,
  - točnost,
  - natančnost,
  - limita kvantifikacije in
  - linearnost kalibracijske krivulje

# OVREDNOTENJE

- ▶ Parametri, ki jih je potrebno analizirati in sprejemljive meje

EMA	FDA
prilagajanje razlik v vsebnosti med T in R zdravilom pri izračunu farmakokinetičnih parametrov	
Ni dovoljeno.	/

- ▶ Statistična analiza
- ▶ Vključitev/izključitev podatkov
- ▶ Študije v več skupinah
- ▶ Predstavitev podatkov
- ▶ Predložitev in vrednotenje podatkov iz več BE študij

# Parametri, ki jih je potrebno analizirati in sprejemljive meje

	EMA	FDA
enkratna	$AUC_{0 \rightarrow t} / AUC_{0 \rightarrow 72h}$ $C_{max}$	$C_{max}$ $AUC_{0 \rightarrow t}$ $AUC_{0 \rightarrow \infty}$ 90% IZ za razmerje populacijskih geometričnih sredin med T in R formulacijo znotraj sprejemljivega intervala 80–125%
večkratna	$AUC_{0 \rightarrow \tau}$ $C_{max,ss}$ $*C_{min,ss}$ (*razen za IR)	/
urinski	$Ae_{0 \rightarrow t}$ $R_{max}$	/
podajanje IZ	2 decimalni mesti sprejemljivi BE interval: 80% – 125%	2 decimalni mesti sprejemljivi BE interval: 80% – 125%


# Statistična analiza

- ▶ Priporočeni pristop temelji na:
  1. kriteriju, ki omogoča primerjavo,
  2. IZ za kriterij,
  3. BE limiti.
- ▶ pred analizo je priporočena logaritemska transformacija mer BU
- ▶ metoda povprečne BE
  - ocena BE temelji na 90% IZ za razmerje populacijskih geometričnih sredin med T in R formulacijo
- ▶ ta metoda je ekvivalentna dvojnemu enostranskemu testu z ničto hipotezo o nebioekvivalenci pri 5% stopnji signifikance

# Statistični modeli

- ▶ Parametrična analiza (ANOVA) – EMA
  - po logaritemski transformaciji
  - dobljen IZ za razliko aritmetičnih sredin logaritemsko transformiranih podatkov med formulacijama
  - vnaprej natančno določen v protokolu
  - statistična analiza mora upoštevati vire variabilnosti
- ▶ splošni linearni modeli (FDA pri analizi neponovljenih navzkrižnih načrtov)

# Vključitev/izključitev podatkov

- ▶ v statistično analizo vključene vse obravnavane osebe
  - ▶ izjeme subjekti, ki ne dajejo podatkov za obe zdravili, ali tistih, ki ne dajejo podatkov za edino periodo v primeru študije z vzporednim načrtom
- 

# Predstavitev podatkov

- ▶ Individualne koncentracije in FK parametri za T in R (tabela)
- ▶ Grafičen prikaz individualnih koncentracij v odvisnosti od časa na linearni in semi-logaritemski skali
- ▶ statistični povzetek (tabela): \*EMA
  - aritmetična sredina,
  - standardna deviacija,
  - koeficient variacije,
  - geometrična sredina,
  - mediana\*,
  - najnižja\*,
  - najvišja vrednost\*.
- ▶ Razmerje FK parametrov, ki so bili predmet statistične analize in 90% interval zaupanja za razmerje T in R formulacije
- ▶ predstavitev intrasubjektne variabilnosti ali celotne variabilnosti

# *IN VITRO* TESTI SPROŠČANJA

- ▶ *In vitro* testi sproščanja kot dopolnilo bioekvivalenčnim študijam
  - Farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem
  - Farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem
- ▶ *In vitro* testi sproščanja kot podpora pristopa opustitve bioekvivalenčnih študij za jakosti
  - Farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem
  - Farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem
- ▶ Primerjava profilov sproščanja



# Testi sproščanja

## ▶ Namen:

- orodje za ugotavljanje dejavnikov formulacije, ki vplivajo na BU učinkovine
- kontrola kakovosti zvečanja obsega proizvodnje in kontroli kakovosti proizvodnih serij za zagotovitev, da profili sproščanja ostanejo podobni profilom sproščanja na serijah iz BE študij in zagotovitev skladnosti med serijami
- dokaz BE

# *In vitro* testi sproščanja kot dopolnilo BE študijam

»» *Farmaceutske oblike s  
takošnjim sproščanjem*

# EMA

- ▶ profili sproščanja serij T in R formulacije iz BE študije
- ▶ predstaviti rezultate *in vitro* testov sproščanja v treh različnih medijih (običajno pH 1.2, 4.5, 6.8) in v mediju, ki je namenjen sproščanju zdravila
- ▶ neskladnost rezultatov *in vitro* testov in BE študije je potrebno utemeljiti

# FDA

- ▶ uporaba enega medija
- ▶ uporabo ustrezne USP metode ali
- ▶ uporabo FDA metode za R zdravilo ali
- ▶ razvoj metode:
  - profili sproščanja pri različnih hitrostih v vsaj treh medijih sproščanja (npr. pufru s pH 1.2, 4.5 in 6.8)
  - izbere se hitrost mešanja in medij, ki zagotavljajo zadostno diskriminatorno sposobnost, ob upoštevanju vseh razpoložljivih *in vitro* in *in vivo* podatkov

# *In vitro* testi sproščanja kot dopolnilo BE študijam

»» *Farmaceutske oblike s  
prirejenim sproščanjem*

# EMA

- ▶ podobne zahteve kot za farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem

## gastrorezistentne FO

- ▶ primerjava profilov sproščanja tudi pri bolj nevtralnem pH v območju 2–5, za enoenotne nerazpadne FO in večnotne razpadne
- ▶ vsaj dva poskusa sproščanja v dveh korakih
  1. primerjava profilov sproščanja pri farmakopejskih pogojih, 2 uri pri pH 1.2, nato 45 minut v pH 6.8
  2. višji začetni pH, ki posnema stanje s hrano, 2 uri pri pH 4.5, nato 45 minut pri pH 6.8

# FDA

- ▶ uporabo ustrezne USP metode ali
- ▶ uporabo FDA metode za R zdravilo ali
- ▶ profili sproščanja v vsaj še treh medijih sproščanja (npr. pufru s pH 1.2, 4.5 in 6.8) in vodi

*In vitro* testi sproščanja kot  
podpora pristopa opustitve BE  
študij za jakosti

»» *Farmaceutske oblike s  
takošnjim sproščanjem*

- opustitev BE študij na ostalih jakostih, običajno na eni ali več nižjih jakostih
- podobnost *in vitro* sproščanja je potrebno dokazati med različnimi jakostmi T zdravila pri vseh pogojih, in sicer med jakostjo, uporabljeno v BE študiji in dodatnimi jakostmi T zdravila

	EMA	FDA
Splošno	sproščanje pri vsaj treh pH vrednostih (pH 1.2, 4.5 in 6.8)	sproščanje pri vsaj treh pH vrednostih (pH 1.2, 4.5 in 6.8)
Posebnosti	Kadar sink pogoji niso doseženi za vse jakosti: še nekaj dodatnih zahtev, ker se <i>in vitro</i> sproščanje lahko razlikuje med različnimi jakostmi; primerjava z ustrezno jakostjo R zdravila, da se potrdi, da je to opažanje posledica učinkovine in ni povezano s formulacijo	sproščanje le v enem mediju, kadar je bila postavljena ustrezna metoda sproščanja in rezultati sproščanja kažejo, da lastnosti sproščanja zdravila niso odvisne od jakosti zdravila
Primerjava profilov	$f_2$ test, a ni primeren za IR FO, če je v 15 min sproščene >85%	$f_2$ test, a ni primeren za IR FO, če je v 15 min sproščene >85%

*In vitro* testi sproščanja kot  
podpora pristopa opustitve BE  
študij za jakosti

»» *Farmaceutske oblike s  
prirejenim sproščanjem*



	EMA	FDA
	podobne zahteve kot za farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem (več medijev za sproščanje)	Enoenotne FO: profili sproščanja v vsaj treh medijih sproščanja (npr. pufri s pH 1.2, 4.5 in 6.8) in vodi Večenojne FO: uporaba priporočene metode sproščanja
Podobnost profilov sproščanja	znotraj različnih jakosti T zdravila oz. med dodatnimi jakostmi T zdravila in ustreznimi jakostmi R zdravila	Enoenotne FO: FDA izvedba profilov sproščanja na vseh jakostih R in ne le T zdravila
Primerjava profilov	$f_2$ test	$f_2$ test

# Primerjava profilov sproščanja

- ▶ uporaba od modela neodvisnih ali od modela odvisnih metod:
  - statistična multivariantna primerjava parametrov Weibull-ove funkcije ali
  - statistična multivariantna primerjava odstotkov sproščene učinkovine v različnih časovnih točkah
- ▶ uporaba faktorja podobnosti ( $f_2$ )
  - od modela neodvisna metoda
  - logaritemska recipročna transformacija kvadratnega korena vsote kvadratov napake

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

n

R(t)

T(t)

število časovnih točk

aritmetična sredina % sproščene učinkovine iz R zdravila v času t po začetku študije

aritmetična sredina % sproščene učinkovine iz T zdravila v času t po začetku študije

- ▶ Pri vrednotenju  $f_2$  je potrebno upoštevati naslednje postavke:
  1. določitev 12 individualnih vrednosti za vsako časovno točko za T in R;
  2. najmanj 3 časovne točke (časovna točka v času nič izključena);
  3. enake časovne točke za T in R;
  4. ne več kot ena srednja vrednost sproščene učinkovine za katerokoli od formulacij  $> 85\%$ ;
  5. relativna standardna deviacija ali koeficient variacije kateregakoli zdravila manjša od 20% v prvi časovni točki in manjša od 10% v drugih časovnih točkah.
  
- ▶ Profila sproščanja veljata za podobna:  $f_2$  vrednost  $\geq 50$  (50–100)

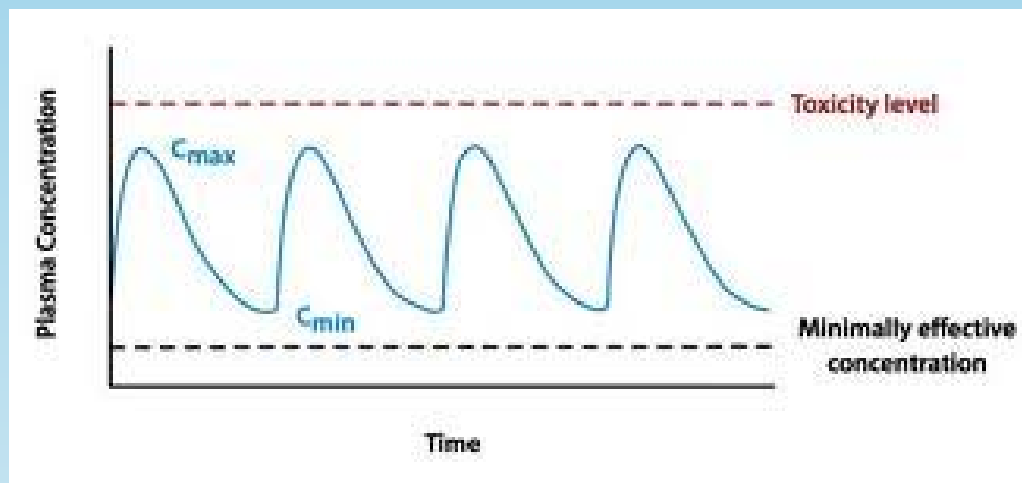
## > 85% v $\leq$ 15 minutah

- ▶ T in R sprostita >85% predpisane količine učinkovine v  $\leq$  15 minutah, primerjava profilov z  $f_2$  testom ni potrebna
  - ▶ Zakaj?
    - srednji čas zadrževanja v želodcu v pogojih na tešče znaša 15–20 minut,
    - take FO se obnašajo kot raztopine  $\Rightarrow$  BU učinkovine ni omejena s sproščanjem, temveč s praznjenjem želodca
  - ▶ Za IR FO je ključna primerjava sproščanja pri 15 minutah.
  - ▶ >85% učinkovine sproščene v 15 minutah
- $\Rightarrow$  popolno sproščanje pred praznjenjem želodca
- $\Rightarrow$  profila sproščanja se sprejmeta kot podobna brez nadaljnjih matematičnih vrednotenj

# Posebnosti

- ▶ če je sproščanje iz GR FO večje od 85% v 15 min pri obeh formulacijah oziroma jakostih (sproščanje šele v tankem črevesju, po praznjenju želodca) ⇒ primerjava profilov je potrebna (pogosto vzorčenje)
- ▶ sproščanje pri IR FO počasnejše od želodčnega praznjenja, se priporoča primerjava profilov sproščanja v več časovnih točkah
  - potrebne vsaj 3 časovne točke
    1. pred časom 15 minut,
    2. v času 15 minut
    3. sproščanje blizu 85%
  - dovolj časovnih točk vzorčenja, vsaj vsakih 15 min.
  - v obdobju največjih sprememb v profilih sproščanja še pogostejše vzorčenje.

# UČINKOVINE Z OZKIM TERAPEVTSKIM OBMOČJEM



FK parameter	EMA	FDA
AUC	v določenih primerih je interval sprejemljivosti potrebno zožiti na 90.00% - 111.11%	tradicionalne BE meje 80.00% - 125.00%
$C_{max}$	interval sprejemljivosti je potrebno zožiti na 90.00% - 111.11%, kadar je $C_{max}$ še posebej pomemben z vidika varnosti, učinkovitosti in spremljanja koncentracij učinkovine	

# UČINKOVINE OZ. ZDRAVILA Z VELIKO VARIABILNOSTJO

FK parameter	EMA	FDA
AUC	tradicionalne BE meje 80.00% - 125.00%	tradicionalne BE meje 80.00% - 125.00%
C <sub>max</sub>	širši interval do največ 69.84% - 143.19% je lahko sprejemljiv	

CV za intrasubjektno variabilnost*	Spodnja meja	Zgornja meja
30	80.00	125.00
35	77.23	129.48
40	74.62	134.02
45	72.15	138.59
≥50	69.84	143.19

\*  $CV(\%) = 100 \cdot \sqrt{e^{\frac{2}{n}} - 1}$

# ZAHTEVE ZA BE ŠTUDIJE ZA RAZLIČNE FO

- ▶ Peroralne raztopine
- ▶ Parenteralne raztopine
- ▶ Lokalno delujoča zdravila za lokalno uporabo
- ▶ Suspenzije
- ▶ Plini
- ▶ Ne-peroralne farmacevtske oblike s takojšnjim sproščanjem s sistemskim delovanjem
- ▶ Oralne farmacevtske oblike
- ▶ Orodisperezibilne tablete (ODT)
- ▶ Bukalne in sublingulane farmacevtske oblike ter žvečljive tablete
- ▶ Sistemi za transdermalno dostavo učinkovin
- ▶ Farmacevtske oblike s prirejenim sproščanjem za intramuskularno ali subkutano aplikacijo
- ▶ Zdravila s fiksnimi kombinacijami učinkovin



# Peroralne raztopine

EMA	FDA
BE študija ni potrebna, kadar: <ul style="list-style-type: none"><li>• je T zdravilo v času aplikacije vodna peroralna raztopina in</li><li>• vsebuje učinkovino v enaki koncentraciji kot R peroralna raztopina</li></ul>	<i>in vivo</i> BE študije za raztopine se ne izvajajo, če učinkovino v enaki koncentraciji in FO kot odobreno zdravilo in ne vsebuje pomožnih snovi, ki lahko pomembno vplivajo na absorpcijo učinkovine ali aktivnega dela učinkovine
Če pomožne snovi vplivajo na GI prehod, A, <i>in vivo</i> topnost, ali <i>in vivo</i> stabilnost učinkovine, je BE študija potrebna, razen če so razlike v količinah teh pomožnih snovi ustrezno utemeljene	
nekatero pomožne snovi (sorbitol manitol) lahko zmanjšajo BU učinkovin z nizko intestinalno permeabilnostjo	nekatero pomožne snovi (sorbitol manitol) lahko zmanjšajo BU učinkovin z nizko intestinalno permeabilnostjo

# Parenteralne raztopine

- ▶ **EMA** v določenih primerih dovoljuje odstopanje v kvalitativni in/ali kvantitativni sestavi pomožnih snovi in BE študije niso potrebne
- ▶ vodna i.v. raztopina:
  - BE študije niso potrebne, kadar T zdravilo vsebuje enako učinkovino kot trenutno odobreno zdravilo.
  - Če pomožne snovi vplivajo na FK učinkovine, je BE študija potrebna, razen če T in R zdravili ne vsebujeta enakih pomožnih snovi v zelo podobni količini in se lahko ustrezno utemelji, da razlika v količini ne vpliva na FK učinkovine.
- ▶ **i.m., s.c.:**
  - BE študija ni potrebna, kadar:
    1. enak tip raztopine (tj. vodna ali oljna raztopina),
    2. enaka koncentracija enake učinkovine in
    3. enake pomožne snovi v podobnih količinah kot trenutno odobreno zdravilo.
  - BE študija ni potrebna v primeru vodnih parenteralnih raztopin s primerljivimi pomožnimi snovi v podobnih količinah, če se lahko dokaže, da pomožne snovi nimajo nobenega vpliva na viskoznost

- ▶ **EMA** v smernicah za IR FO najdemo zahteve za BE študije tudi za liposomalne, micelarne in emulzijske farmacevtske oblike za i.v. uporabo, in sicer:
  - **Liposomalne formulacije**
  - **Emulzije**
    - opustitev BE študije je upravičeno, kadar:
      - zdravilo ni namenjeno za nadzorovanemu sproščanju ali dispoziciji,
      - metoda in hitrost aplikacije sta enaki kot pri trenutno odobrenem zdravilu
  - **Lipidi za intravensko parenteralno prehrano**
    - upravičeni za opustitev BE študije, kadar fizikalno–kemijske lastnosti primerljive
  - **Formulacije, ki tvorijo micide**
    - upravičene za opustitev BE študije kadar:
      - pride pri redčenju do hitrega razdruževanja micelov in zdravilo ni načrtovano za nadzorovano sproščanje ali dispozicijo;
      - metoda in hitrost aplikacije sta enaki kot pri trenutno odobrenem zdravilu;
      - pomožne snovi ne vplivajo na dispozicijo učinkovine.
- ▶ **FDA** BE študije niso potrebne zgolj v primeru, da T formulacija vsebuje enako učinkovino in pomožne snovi v enaki koncentraciji kot R zdravilo

# Lokalno delujoča zdravila za lokalno uporabo

## EMA

- ▶ raztopine (kapljice za oči, nazalna pršila ali raztopine za aplikacijo na koži):
  - opustitev BE študije sprejemljiva kadar:
  - enak tip raztopine (tj. vodna ali oljna raztopina) in
  - enaka koncentracijo enake učinkovine kot trenutno odobreno zdravilo.
- ▶ sistemska izpostavljenost: I<sub>e</sub>-ta T zdravila ni višja od tiste R zdravila

## FDA

- ▶ nekoliko podrobneje razdelana glede na lokalno uporabo

	EMA	FDA
Suspenzije	<ul style="list-style-type: none"> <li>•kot za FO za peroralno uporabo s takojšnjim sproščanjem in sistemskim delovanjem</li> <li>•izvedba BE študij je potrebna, razen v primerih, kjer se lahko BE študija opusti</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>•kot za FO za peroralno uporabo s takojšnjim sproščanjem in sistemskim delovanjem</li> <li>•izvedba BE študij je potrebna, razen v primerih, kjer se lahko BE študija opusti</li> </ul>
Plini	BE študije niso potrebne	BE študije niso potrebne
Ne-peroralne FO s takojšnjim sproščanjem s in sistemskim delovanjem	BE študije so potrebne razen v primeru raztopin z enako koncentracijo učinkovine kot odobrena raztopina in z enako kvalitativno in podobno kvantitativno sestavo pomožnih snovi	/

# Oralne farmacevske oblike

	EMA	FDA
Orodisperezibilne tablete (ODT)	<ul style="list-style-type: none"><li>•Kadar se lahko dokaže, da se učinkovina v ustni votlini ne absorbira, ampak se absorbira šele iz GIT je možna opustitev BE študije osnovana na BCS</li><li>•Podaja priporočila glede BE študije</li></ul>	/
Bukalne in sublingulane farmacevske oblike ter žvečljive tablete	kot ODT	priporoča preizkus <i>in vitro</i> sproščanja in <i>in vivo</i> BE

# Sistemi za transdermalno dostavo učinkovin

- ▶ **EMA** priporočila za BE študijo:
  - po enkratni in večkratni aplikaciji odmerka
  - isto mesto aplikacije za T in R zdravili
  - v primeru več jakosti: BE študija na najvišji jakosti, kadar je sestava proporcionalna in obstaja sprejemljiv *in vitro* test sproščanja
  - ponovljeni načrt
  - za T zdravilo naj bi se dokazala enaka ali manjša stopnja lokalnega draženja, adhezivnosti na kožo, fototoksičnosti, preobčutljivosti in podoben profil neželenih učinkov v primerjavi z R zdravilom
- ▶ **FDA** ne daje posebnih priporočil

# Zdravila s fiksnimi kombinacijami učinkovin

## EMA

- ▶ BE študije so potrebne
- ▶ Opustitev BE študije na osnovi BCS je mogoča
- ▶ več jakosti: sprejemljiv je dokaz BE le na eni jakosti
- ▶ zadostuje BE študija izvedena pod pogojem, ki ga priporoča SmPC (v stanju na tešče ali s hrano), razen v primeru FO s prirejenim sproščanjem, ko so potrebne primerjalne študije v stanju na tešče in s hrano

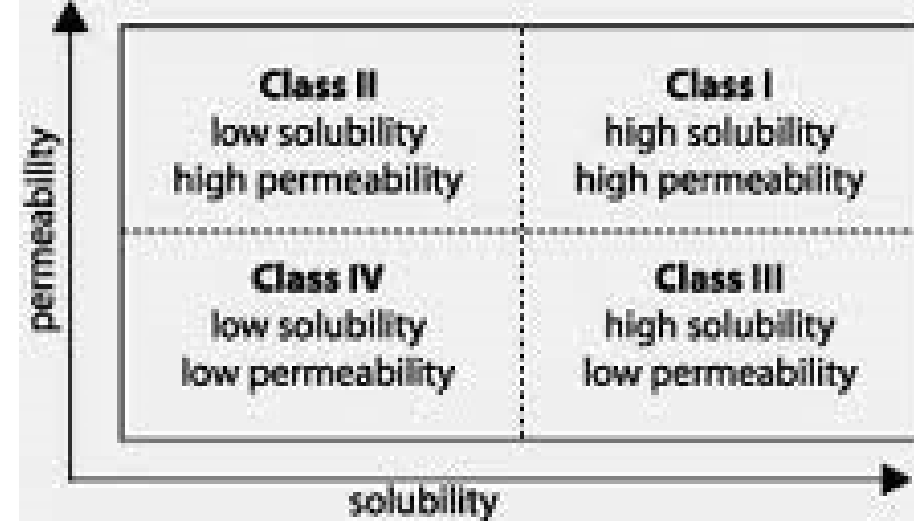


# OPUSTITEV BE ŠTUDIJE OSNOVANA NA BCS

- ▶ Učinkovina
  - Topnost
  - Permeabilnost oz. absorpcija
- ▶ Formulacija
  - In vitro sproščanje
    - Določanje lastnosti in vitro sproščanja
    - Vrednotenje rezultatov *in vitro* sproščanja
  - Pomožne snovi
- ▶ Zdravila, ki so fiksne kombinacije odmerkov
- ▶ Predzdravila

# BCS

- ▶ razvrščanje učinkovin na osnovi njihove topnosti v vodi in intest. permeabilnosti (4 razredi)
- ▶ hitrost in obseg absorpcije učinkovine iz trdnih peroralnih farmacevtskih oblik s takojšnjim sproščanjem
  1. sproščanje,
  2. topnost,
  3. intestinalna permeabilnost.
- ▶ Pristop opustitve BE študij, ki temelji na BCS, je namenjen zmanjšanju števila *in vivo* BE študij (tj. nadomestek za *in vivo* BE).
- ▶ *In vivo* BE študije so lahko opuščene, kadar lahko ekvivalenco v *in vivo* obnašanju zagovarjamo z zadovoljivimi *in vitro* podatki.



# Opustitve BE študij, ki temelji na BCS (EMA & FDA)

- ▶ za IR FO, kadar:
  - učinkovina z visoko topnostjo in popolno absorpcijo oz. visoko permeabilnost (BCS razred I) in
  - zelo hitro *in vitro* sproščanje T in R formulacije (>85% v 15 min po priporočilih EMA oz. >85% v 30 min po priporočilih FDA) in
  - pomožne snovi nimajo pomembnega vpliva na absorpcijo učinkovin po priporočilih
- ▶ neprimeren pristop za učinkovine z ozkim terapevtskim območjem, niti kadar T vsebuje drug ester, eter, izomer, zmes izomerov, kompleks ali derivat učinkovine
- ▶ posebnosti

EMA	FDA
pristop opustitve BE študij za učinkovine BCS razreda III za IR Pogoji: <ul style="list-style-type: none"><li>•Visoka topnost, omejena A.</li><li>•Hitro sproščanje.</li><li>•Pomožne snovi.</li></ul>	podobnosti profilov sproščanja med T in R zdravilom

# Topnost učinkovine

	EMA	FDA
pH-topnostni profil	zadostno število pH pogojev najmanj v 3 pufrih znotraj pH območja 1 - 6.8 (po možnosti v pH 1.2, 4.5 in 6.8) ter v pKa	če je pKa učinkovine v območju 3-5, naj bi bila topnost določena pri pH = pKa, pH = pKa + 1, pH = pKa - 1 in pri pH = 1 in 7.5
	več ponovitev pri vsakem pH pogoju	več ponovitev pri vsakem pH pogoju
	metoda stresanja bučke	metoda stresanja bučke
Dobra topnost	<u>največji enkratni odmerek</u> (IR) se popolnoma raztopi v 250 ml pufru v območju pH <u>1 - 6.8</u> pri $37 \pm 1^\circ\text{C}$	<u>najvišja jakost</u> (IR) topna v 250 ml ali manj vodnega medija v pH območju <u>1-7.5</u> pri $37 \pm 1^\circ\text{C}$

# Permeabilnost učinkovine

	EMA	FDA
Dobra permeabilnost	obseg absorpcije pri ljudeh $\geq 85\%$	$\geq 90\%$ apliciranega odmerka + dokaz, da učinkovina ni nestabilna v GIT
Določitev permeabilnostnega razreda	dokaz BE med vodno in trdno formulacijo, apliciranima peroralno ter <i>in vitro</i> študije permeabilnosti	masne bilance ali absolutna BU

# *In vitro* sproščanje

- ▶ Namen:
  - potrdijo lastnosti IR in
  - dokažejo podobnost med T in R zdravili ob upoštevanju fiziološko pomembnih eksperimentalnih pH pogojev
- ▶ USP I (100 rpm) ali II (50 rpm)
- ▶ pH 1.2, pH 4.5 in pH 6.8 (EMA: dodatne preiskave pri pH vrednosti, v katerih ima učinkovina najnižjo topnost)
- ▶ najmanj 12 enot zdravila za vsak poskus
- ▶ Vzorčenje pri 10, 15, 20 in 30 minut (+45 min-EMA)
- ▶ Kadar T in R formulacija sprostita >85% predpisane količine učinkovine v  $\leq 15$  minutah, primerjava profilov z  $f_2$  testom ni potrebna

# Pomožne snovi

- ▶ vpliv pomožnih snovi pri IR–FO na BU dobro topnih učinkovin s popolno absorpcijo (tj., BCS razred I) malo verjeten, ga ne smemo povsem izključiti
- ▶ za učinkovine BCS razreda I naj bi se uporabljale dobro uveljavljene pomožne snovi v običajnih količinah
- ▶ BCS razreda III: pomožne snovi kvalitativno enake in kvantitativno zelo podobne
- ▶ preučitev možnih interakcij, ki lahko vplivajo na BU in/ali topnost
- ▶ za pomožne snovi, ki lahko vplivajo na BU opredeliti možen vpliv teh pomožnih snovi na:
  - GI motiliteto,
  - dovzetnost za interakcije z učinkovino,
  - permeabilnost učinkovine,
  - interakcije z membranskimi transporterji.

# Zdravila, ki so fiksne kombinacije odmerkov in predzdravila

- ▶ Opustitev BE študij na osnovi BCS je mogoča za zdravila, ki so fiksne kombinacije odmerkov, če vse učinkovine pripadajo BCS razredu I ali III in pomožne snovi izpolnjujejo zahteve
- ▶ Permeabilnost predzdravil zavisi od mehanizma in mesta pretvorbe v učinkovino
- ▶ pretvorba predzdravila v učinkovino: po prehodu intestinalne membrane ⇒ določiti permeabilnost predzdravila
- ▶ pretvorba predzdravila v učinkovino: pred prehodom intestinalne membrane ⇒ določiti permeabilnost učinkovine