





ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Η νέα κατευθυντήρια οδηγία που αφορά σε μελέτες βιοϊσοδυναμίας:


Νομικό πλαίσιο – Ευρωπαϊκή πραγματικότητα – Εξελίξεις

BCS-BASED BIOWAIVER

Λήδα Καλαντζή,
Φαρμακοποιός MSc. PhD



ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ



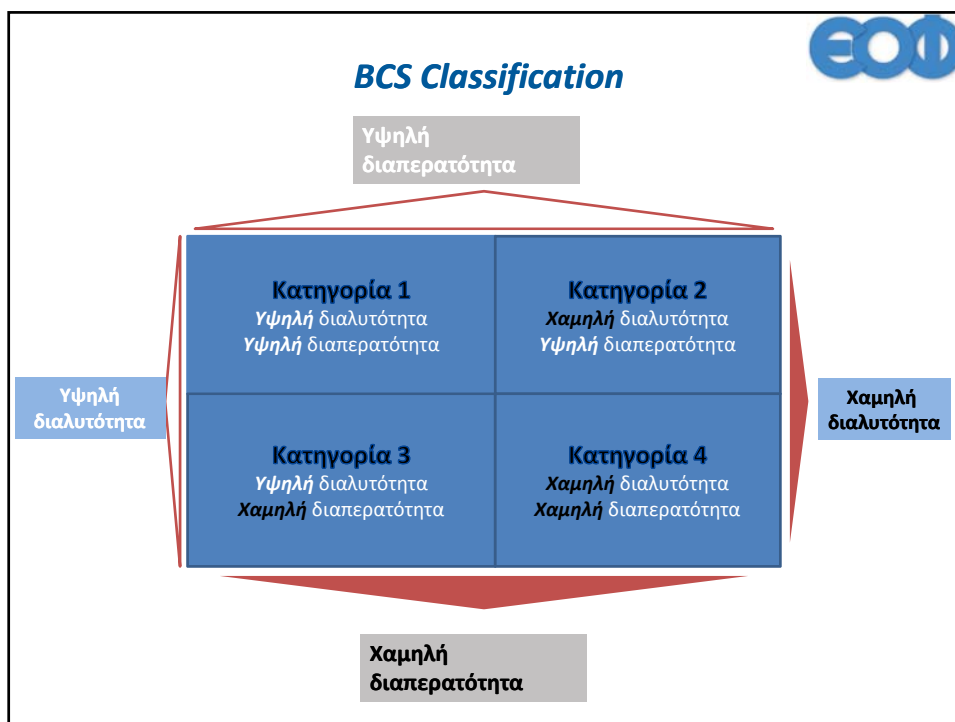
BIOPHARMACEUTICAL CLASSIFICATION SYSTEM (BCS)


Το BCS επιδιώκει την ταξινόμηση των δραστικών συστατικών με βάση

- την υδατική τους διαλυτότητα**
- τη διαπερατότητα τους διαμέσου της μεμβράνης του ΓΕ σωλήνα.**

Τα στοιχεία αυτά στη συνέχεια συνδυάζονται με το **ρυθμό διάλυσης** του φαρμακευτικού σκευάσματος και έτσι το BCS λαμβάνει υπόψη, τους τρεις πρωταρχικούς παράγοντες που ελέγχουν το ρυθμό και την έκταση της απορρόφησης ενός φαρμάκου από ένα φαρμακευτικό σκεύασμα άμεσης αποδέσμευσης

Ref: WHO Technical Report Series, No. 937





Χαρακτηρισμός ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΑΣ κατά BCS

Εξετάζεται ο λόγος

ΜΕΓΙΣΤΗΣ ΔΟΣΗΣ/ΔΙΑΛΥΤΟΤΗΤΑ ΚΟΡΕΣΜΟΥ

- σε όλο το φυσιολογικό εύρος των τιμών pH 1-6.8, (Buffer pH 1.2, 4.5, 6.8)
- Θερμοκρασία 37oC
- Shake flask method
- Cut off point 250ml (υψηλή διαλυτότητα σημαίνει λόγος <250 ml)

Χαρακτηρισμός ΔΙΑΠΕΡΑΤΟΤΗΤΑΣ κατά BCS

Εξετάζεται η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα ή διεξάγονται mass balance studies

- cut off point 85%
(υψηλή διαπερατότητα σημαίνει κλάσμα απορροφούμενης δόσης >85%)



BIOWAIVER

Ο όρος 'biowaiver' σχετίζεται με μια διαδικασία έγκρισης φαρμάκων κατά την οποία ο φάκελος που αξιολογείται δεν περιλαμβάνει 'in vivo' στοιχεία ελέγχου της ισοδυναμίας των σκευασμάτων (βιοισοδυναμία)

Ref: WHO Technical Report Series, No. 937



BCS BASED BIOWAIVERγενικές προϋποθέσεις

Καταρχάς αφορά αποκλειστικά σε **στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές άμεσης αποδέσμευσης**

- Δεν αφορά περιπτώσεις όπου το δραστικό συστατικό είναι στενού θεραπευτικού εύρους
- Αφορά περιπτώσεις όπου τα δύο φαρμακευτικά προϊόντα (test και reference) περιγράφονται ως ίδια φαρμακευτική μορφή (*same pharmaceutical form as in the Notice to the Applicant*)
- Αφορά φαρμακοτεχνικές μορφές στις οποίες το δραστικό συστατικό προορίζεται να απορροφηθεί διαμέσου του βλεννογόνου του ΓΕ σωλήνα
- Αφορά περιπτώσεις στις οποίες το δραστικό συστατικό στα δύο προϊόντα (test και reference) είτε είναι πανομοιότυπο, είτε είναι διαφορετικό άλας εφόσον όμως τα δύο άλατα ανήκουν στην κατηγορία 1 του BCS

..... δε βρίσκει εφαρμογή σε μορφές ελεγχόμενης αποδέσμευσης

.....δε βρίσκει εφαρμογή σε υπογλώσσια δισκία, στοματικά δισκία και διασπειρόμενα στο στόμα δισκία, εκτός αν τα τελευταία αποδείξουν ότι δεν απορροφούνται από το στοματικό βλεννογόνο

.....δεν βρίσκει εφαρμογή όταν το δραστικό συστατικό στα δύο προϊόντα είναι διαφορετικός εστέρας, αιθέρας, ισομερές, μίγμα ισομερών κ.ά



BCS BASED BIOWAIVER

..... εφαρμόζεται για στερεές φαρμακοτεχνικές μορφές άμεσης αποδέσμευσης όταν

- Η **δραστική ουσία** ανήκει στην κατηγορία **1 του BCS**
υψηλή διαλυτότητα - υψηλή διαπερατότητα
- Το υπό έλεγχο **φαρμακευτικό σκεύασμα** έχει γρήγορο ρυθμό διάλυσης (>85% σε 30 λεπτά)
- Τα **έκδοχα** που μπορούν να επηρεάσουν την φαρμακοκινητική συμπεριφορά του μορίου είναι ποιοτικά και ποσοτικά ίδια

....ή όταν (NEO)

- Η **δραστική ουσία** ανήκει στην κατηγορία **3 του BCS**
υψηλή διαλυτότητα - χαμηλή διαπερατότητα
- Το υπό έλεγχο **φαρμακευτικό σκεύασμα** έχει πολύ γρήγορο ρυθμό διάλυσης (>85% σε 15 λεπτά)
- Τα **έκδοχα** που μπορούν να επηρεάσουν την φαρμακοκινητική συμπεριφορά του μορίου είναι ποιοτικά και ποσοτικά ίδια και τα υπόλοιπα έκδοχα είναι παρόμοια



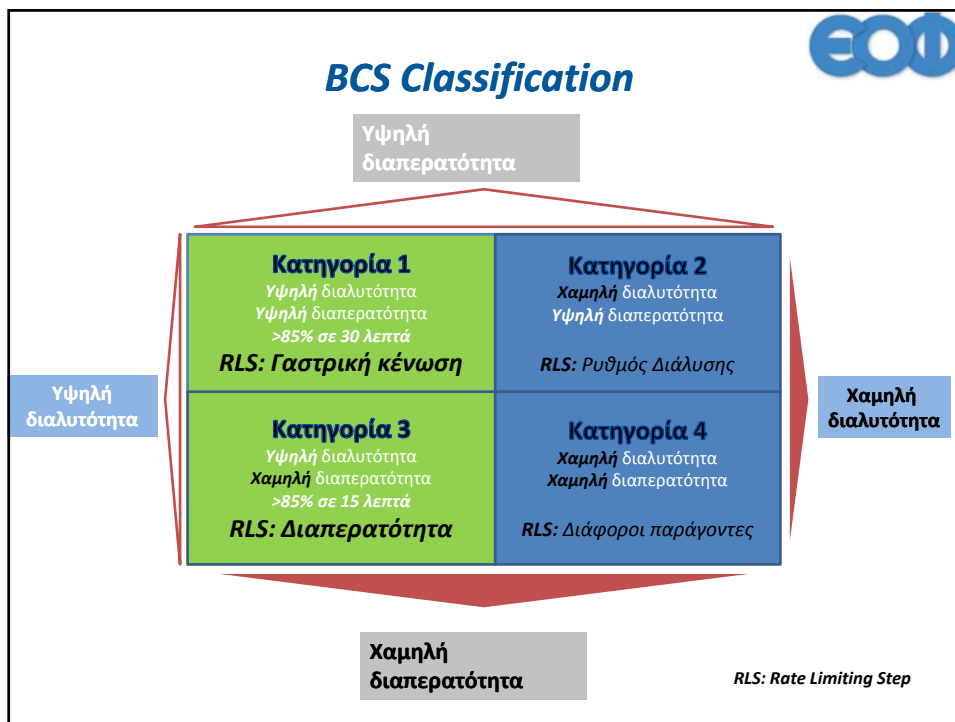
Ρυθμός Διάλυσης

Αν και στις κατηγορίες 1 και 3 του BCS δεν περιμένουμε in vivo- in vitro correlations (δηλ. ευθεία συσχέτιση της in vitro με την in vivo συμπεριφορά) οι προϋποθέσεις που τίθενται για το ρυθμό διάλυσης, διασφαλίζουν ότι ο ρυθμός διάλυσης (που αποτελεί χαρακτηριστικό του φαρμακευτικού προϊόντος) δεν θα αποτελέσει το βήμα που περιορίζει τη διαδικασία της απορρόφησης

Έκδοχα

Ο λειτουργικός ρόλος κάθε εκδόχου και η ποσότητα του πρέπει να συζητάτε. Τα έκδοχα που μπορούν να επηρεάσουν τη βιοδιαθεσιμότητα ενός μορίου (πχ σορβιτόλη, επιφανειοδραστικά κά) πρέπει να προσδιορίζονται και να συζητάτε η πιθανότητα να

- επηρεάζουν την κινητικότητα του γαστρεντερικού σωλήνα
- αλληλεπιδρούν με τη δραστική ουσία (πχ συμπλοκοποίηση)
- επηρεάζουν τη διαπέραση διαμέσου της ΓΕ βλεννογόνου
- αλληλεπιδρούν με τους μεταφορείς διαμέσου μεμβράνης (membrane transporters)




E.O.P.

ΕΘΝΙΚΟΣ ΟΡΓΑΝΙΣΜΟΣ ΦΑΡΜΑΚΩΝ

Η νέα κατευθυντήρια οδηγία που αφορά σε μελέτες βιοϊσοδυναμίας:

Νομικό πλαίσιο – Ευρωπαϊκή πραγματικότητα – Εξελίξεις

ΟΔΗΓΙΕΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΙΞΗ ΒΙΟΙΣΟΔΥΝΑΜΙΑΣ ΑΛΛΩΝ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΩΝ ΜΟΡΦΩΝ

ΠΡΟΥΠΟΘΕΣΕΙΣ ΑΠΑΛΛΑΓΗΣ ΑΠΟ ΤΗΝ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΠΡΟΣΚΟΜΙΣΗΣ ΜΕΛΕΤΗΣ ΒΕ ΑΛΛΩΝ ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΩΝ ΜΟΡΦΩΝ

Λήδα Καλαντζή,
Φαρμακοποιός MSc. PhD

ΥΠΟΥΡΓΕΙΟ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΚΟΙΝΩΝΙΚΗΣ ΑΛΛΗΛΕΓΓΥΗΣ



**1. ΔΙΑΣΠΕΙΡΟΜΕΝΑ ΣΤΟ ΣΤΟΜΑ ΔΙΣΚΙΑ (ORODISPERSIBLE TABLETS)
ΥΠΟΓΛΩΣΣΙΑ ΔΙΣΚΙΑ (SUBLINGUAL TABLETS)
ΜΑΣΩΜΕΝΑ ΔΙΣΚΙΑ (CHEWABLE TABLETS)
ΔΙΣΚΙΑ ΠΑΡΕΙΑΣ (BUCCAL TABLETS)**

- Αν πρόκειται για Line extension άλλου oral formulation 3-Way study με και χωρίς νερό*
- Αν πρόκειται για γενόσημο/υβριδικό προϊόν*
 - *Όταν το προϊόν αναφοράς χορηγείται με ή και χωρίς νερό 2-way study χωρίς νερό*
 - *Όταν το προϊόν αναφοράς χορηγείται μόνο με ένα τρόπο (με ή χωρίς νερό) 2-way study με τις συνθήκες χορήγησης που περιγράφονται στο φύλλο οδηγιών του πρωτοτύπου*
 - *Όταν το προϊόν αναφοράς χορηγείται μόνο με ένα τρόπο (με ή χωρίς νερό) αλλά το αντίγραφο σκεύασμα αιτείται επιπλέον τρόπο χορήγησης 3-way study με και χωρίς νερό*

**Σε όλες τις περιπτώσεις που η BE study γίνεται χωρίς συγχορήγηση νερού, το στόμα διαβρέχεται με 20 ml νερό πριν την εφαρμογή του δισκίου*



2. ΠΟΣΙΜΑ ΥΔΑΤΙΚΑ ΔΙΑΛΥΜΑΤΑ

Εάν το σκεύασμα την ώρα της χορήγησης είναι υδατικό διάλυμα και περιέχει ίδια συγκέντρωση ίδιου δραστικού συστατικού με άλλο εγκεκριμένο υδατικό διάλυμα, τότε πληροί τις προϋποθέσεις κατάθεσης biowaiver, **ΕΦΟΣΟΝ** τα έκδοχα

- που επηρεάζουν την απορρόφηση (πχ surfactants, excipients affecting transport proteins)
- που επηρεάζουν το χρόνο διάβασης του μορίου διαμέσου του ΓΕ σωλήνα (πχ sorbitol, manitol, etc)
- που επηρεάζουν τη σταθερότητα του μορίου 'in vivo'
- που επηρεάζουν τη διαλυτότητα του μορίου 'in vivo' (co-solvents)

δεν παρουσιάζουν ποσοτικές διαφορές



3. ΜΟΡΦΕΣ ΑΜΕΣΗΣ ΑΠΟΔΕΜΕΥΣΗΣ ΜΕ ΣΥΣΤΗΜΑΤΙΚΗ ΔΡΑΣΗ ΠΟΥ ΔΕΝ ΧΟΡΗΓΟΥΝΤΑΙ ΑΠΟ ΤΟ ΣΤΟΜΑ

Γενικά απαιτείται μελέτη βιοισοδυναμίας ωστόσο,

εάν το σκεύασμα την ώρα της χορήγησης είναι διάλυμα και περιέχει ίδια συγκέντρωση ίδιου δραστικού συστατικού με άλλο εγκεκριμένο διάλυμα, τότε πληροί τις προϋποθέσεις κατάθεσης του βιοφαίτη **ΕΦΟΣΟΝ** η σύσταση των εκδόχων στα δύο προϊόντα είναι ίδια ποιοτικά και παρόμοια ποσοτικά



4. ΠΑΡΕΝΤΕΡΙΚΕΣ ΜΟΡΦΕΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Ενδοφλέβια σκευάσματα

Εάν το σκεύασμα την ώρα της χορήγησης είναι υδατικό διάλυμα και περιέχει ίδια συγκέντρωση ίδιου δραστικού συστατικού με άλλο εγκεκριμένο υδατικό διάλυμα, τότε πληροί τις προϋποθέσεις κατάθεσης με βιοφαίτη

Ενδομυϊκά και υποδόρια σκευάσματα

Εάν το σκεύασμα την ώρα της χορήγησης είναι υδατικό ή ελαιώδες διάλυμα και περιέχει ίδια συγκέντρωση ίδιου δραστικού συστατικού με άλλο εγκεκριμένο υδατικό ή ελαιώδες διάλυμα, ίδια ποιοτική και παρόμοια ποσοτική σύσταση εκδόχων, τότε πληροί τις προϋποθέσεις κατάθεσης με βιοφαίτη. Στις διατάξεις του βιοφαίτη εμπίπτει και σε περίπτωση που υπάρχουν ποιοτικές διαφορές στη σύσταση των εκδόχων, εφόσον έχει παρόμοιο ιζώδες



5. ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΓΙΑ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΓΑΛΑΚΤΩΜΑΤΑ

Γενικά για τα προϊόντα αυτά απαιτείται μελέτη βιοισοδυναμίας, ωστόσο ένα ενδοφλέβιο σκεύασμα που περιέχει γαλάκτωμα μπορεί να θεωρηθεί ότι πληροί τις προϋποθέσεις κατάθεσης με *biowaiver* όταν

- το προϊόν δεν έχει σχεδιαστεί για να ελέγχει την αποδέσμευση ή την κατανομή του φαρμάκου
- η μέθοδος και ο ρυθμός της χορήγησης στα δύο προϊόντα (*test και reference*) είναι ίδια
- η ποιοτική και ποσοτική σύσταση στα δύο προϊόντων (*test και reference*) είναι ίδια
- υπάρχουν στοιχεία που αποδεικνύουν παρόμοια φυσικοχημικά χαρακτηριστικά στα δύο προϊόντων (*πχ size distribution, zeta potential, rheological properties etc*)



6. ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΓΙΑ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΛΙΠΙΔΙΑ

Σκευάσματα που περιέχουν λιπίδια μπορεί να θεωρηθούν ότι εμπίπτουν στις διατάξεις του *biowaiver*, εφόσον υπάρχουν επαρκή στοιχεία που να αποδεικνύουν συγκρίσιμα φυσικοχημικά χαρακτηριστικά στα δύο προϊόντα (*test και reference*)

Οι όποιες διαφορές στη σύσταση των δύο προϊόντων πρέπει να μπορούν να αιτιολογηθούν με γνώμονα τη φύση και τους θεραπευτικούς σκοπούς αυτών των σκευασμάτων



7. ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΓΙΑ ΕΝΔΟΦΛΕΒΙΑ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΠΟΥ ΠΕΡΙΕΧΟΥΝ ΜΙΚΚΥΛΙΑ

Γενικά για τα προϊόντα αυτά απαιτείται μελέτη βιοισοδυναμίας, ωστόσο ένα ενδοφλέβιο σκεύασμα που περιέχει μικκύλια μπορεί να θεωρηθεί ότι πληροί τις προϋποθέσεις κατάθεσης με *biowaiver* όταν

- το προϊόν δεν έχει σχεδιαστεί για να ελέγχει την αποδέσμευση και η διάλυση οδηγεί σε γρήγορη αποδόμηση του μικκυλίου
- η μέθοδος και ο ρυθμός της χορήγησης είναι ίδιος στα δύο προϊόντα
- τα έκδοχα δεν επηρεάζουν την κατανομή του φαρμάκου
- η ποιοτική και ποσοτική σύσταση των δύο προϊόντων είναι ίδια (ή έχει μικρές διαφορές αρκεί αυτές να μην εντοπίζονται στον επιφανειοδραστικό παράγοντα)
- υπάρχουν στοιχεία που αποδεικνύουν παρόμοια φυσικοχημικά χαρακτηριστικά (πχ CMC, solubilization capacity, free and bound active substance, micelle size etc)



8. ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΤΟΠΙΚΗΣ ΕΦΑΡΜΟΓΗΣ ΚΑΙ ΔΡΑΣΗΣ

Γενικά για τα προϊόντα αυτά χρειάζεται κάποιου τύπου κλινική τεκμηρίωση, ωστόσο σκευάσματα τοπικής χορήγησης και δράσης (πχ οφθαλμικές σταγόνες, ρινικά εκνεφώματα, διαλύματα τοπικής χρήσης) στη μορφή **διαλύματος**, πληρούν τις προϋποθέσεις κατάθεσης με *biowaiver* εφόσον

- είναι **διαλύματα του ίδιου τύπου με το προϊόν αναφοράς (υδατικό ή ελαιώδες διάλυμα)**
- περιέχουν την **ίδια συγκέντρωση του ίδιου δραστικού συστατικού**
- περιέχουν τα **ίδια έκδοχα στις ίδιες ποσότητες** (μικρές διαφορές μπορούν να υπάρχουν εφόσον οι φυσικοχημικές ιδιότητες παραμένουν ίδιες και εφόσον μπορούν να αιτιολογηθούν ως προς την επίδρασή τους στη θεραπευτική ισοδυναμία)
- η μέθοδος χορήγησης είναι η ίδια με το εγκεκριμένο προϊόν

Επιπλέον σε περίπτωση που υπάρχει συστηματική απορρόφηση τέτοια που να δημιουργεί κίνδυνο συστηματικών παρενεργειών, η έκθεση στο φάρμακο πρέπει να μελετάται (το άνω όριο του 90%CI δεν πρέπει να υπερβαίνει το ανώτερο αποδεκτό όριο για τις μελέτες βιοισοδυναμίας-125%)



9. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΠΡΟΪΟΝΤΑ ΣΕ ΑΕΡΙΑ ΜΟΡΦΗ

Τα φαρμακευτικά προϊόντα που ανήκουν στην κατηγορία αέρια για εισπνοή (*inhalation gas*) απαλλάσσονται από την υποχρέωση προσκόμισης μελετών συγκριτικής βιοισοδυναμίας

