

**أسس تقييم دراسات التوافر الحيوي والتكافؤ الحيوي لسنة ٢٠١٧****صادرة بموجب قرار مجلس إدارة المؤسسة العامة للغذاء والدواء في جلسته رقم (٤٠)****تاريخ ٢٠١٦/٧/٣١ بمقتضى المادة (٧/ك) من قانون المؤسسة العامة للغذاء والدواء رقم (٤١)****لسنة ٢٠٠٨ والمادة (٥) من قانون الدواء والصيدلة رقم (١٢) لسنة ٢٠١٣ وتعديلاته****المادة (١):**

تسمى هذه الأسس "أسس تقييم دراسات التوافر الحيوي والتكافؤ الحيوي لسنة ٢٠١٧"، وتجرى على الأدوية للتحقق من فعاليتها ومطابقتها للمعايير القياسية لغايات تسجيل المستحضرات ويعمل بها اعتباراً من تاريخ نشرها في الجريدة الرسمية.

**المادة (٢):**

لغايات هذه الأسس يكون للكلمات والعبارات الواردة فيها المعاني المخصصة لها في قانون الدواء والصيدلة النافذ، وتلك الواردة في قانون إجراء الدراسات الدوائية رقم (٢) لسنة ٢٠١١ وتلك الواردة في أسس تسجيل الدواء النافذة، أو كما يلي ما لم تدل القرينة على غير ذلك:  
**اللجنة:** لجنة تقييم دراسات التكافؤ الحيوي.

**التوافر الحيوي (Bioavailability):**

سرعة ومدى امتصاص المادة الفاعلة أو أي من مستقلباتها الفاعلة لتصبح متوافرة في موقع التأثير في الجسم.

**التكافؤ الحيوي (Bioequivalence):**

عدم وجود أي فرق إحصائي اعتباري يتعلق بالتوافر الحيوي للمادة الفاعلة في المستحضرات المتكافئة صيدلانياً أو المتبادلة صيدلانياً بعد إعطاء نفس الجرعة المولية (Molar Dose) وتحت نفس الظروف في دراسة مصممة بشكل ملائم.

**التكافؤ الصيدلاني Pharmaceutical Equivalence:**

المستحضرات الصيدلانية التي تحتوي على نفس كمية المادة أو المواد الفاعلة ولها نفس الشكل الصيدلاني ونفس طريقة الإعطاء والتي تخضع لنفس المعايير الدستورية أو أية معايير عالمية أخرى مطبقة.

**البدائل الصيدلانية Pharmaceutical Alternatives:**

تعتبر المستحضرات الصيدلانية بدائل صيدلانية إن احتوت على نفس المادة الفاعلة أو المواد ولكن بشكل كيميائي آخر أو بشكل صيدلاني آخر أو بتركيز آخر.

**المستحضر الصيدلاني المرجعي Reference product:**

المستحضر المرخص لأول مرة للتداول عالمياً بناءً على الدراسات السريرية وما قبل السريرية والذي يستخدم لغايات المقارنة في دراسات التكافؤ الحيوي، ويمكن قبول المستحضر الأكثر تداولاً عالمياً Market leader كمستحضر مرجعي.

**المستحضر الصيدلاني الاصيل (Originator product):**

المستحضر الذي تم ترخيصه بناءً على الدراسات السريرية وما قبل السريرية والتي تثبت مأمونية وجودة وكفاءة المستحضر ويمكن ان يكون المستحضر الاصيل مرجعياً Reference product .

**الدواء الذي له مثيل/جنيس (Generic product (or branded Generic):**

هو مستحضر مثيل Generic لمستحضر مرجعي ويمكن ان يكون مستحضراً متكافئاً أو متبادلاً صيدلانياً Pharmaceutically equivalent or alternatives ويمكن أن يكون متكافئاً أو غير متكافئ علاجياً وتستخدم كبدائل فيما بينها في حالة تكافؤها علاجياً.

**الدواء الاختباري Test product:**

هو الدواء الذي له مثيل مسجل عالمياً كمستحضر اصيل وستجرى عليه دراسة التكافؤ الحيوي.

**الشكل الصيدلاني (Dosage form):**

يطلق هذا التعبير على الشكل النهائي للمستحضر الصيدلاني مثل القرص، الكبسولة، الشراب، الحقنة، التحميلة.....إلخ.

**التكافؤ العلاجي (Therapeutic equivalence):**

يعتبر المستحضر الصيدلاني متكافئاً علاجياً مع مستحضر مرجعي آخر إذا كان لهما نفس التأثير الدوائي ونفس مأمونية الاستخدام ويؤكد ذلك نتائج دراسة التكافؤ الحيوي للمستحضرات المتكافئة صيدلانياً أو المتبادلة صيدلانياً.

**دراسة حركيات الدواء (Pharmacokinetic Studies):**

دراسة المادة الفاعلة في المستحضر الصيدلاني من ناحية الامتصاص والتوزيع والايض والتخلص منها خارج الجسم.

**دراسة تأثيرات الدواء (Pharmacodynamic Studies):**

هي دراسات تجرى بهدف التعرف على تأثير الدواء في المستحضر على الجسم وتشمل التأثيرات الفسيولوجية والكيمو حيوية للدواء وطريقة عمل الدواء والعلاقة بين تركيز الدواء وتأثيره.

**الدراسات السريرية المقارنة (Comparative Clinical Studies):**

دراسة مقارنة بين المستحضرين المرجعي والاختباري على مرضى أو اصحاء لإثبات فاعلية ومأمونية المستحضر الاختباري.

**دراسات الانحلال الدوائي المقارن (Comparative In Vitro Dissolution):**

هي إجراء دراسة مقارنة لانحلال الدواء بين مستحضرين.

**التشغيلية الحيوية Biobatch:**

هي التشغيلية التي تستخدم لإجراء الدراسة عليها وتشكل عُشر التشغيلية الانتاجية على الاقل.

**مؤسسات البحث العلمي المتخصصة CRO:**

هي الجهة أو المؤسسة يتم التعاقد معها من قبل الشركة الراعية (ممول الدراسة) لإجراء المهام الخاصة بالدراسة (الجزء السريري والتحليلي والاحصائي أو ايا منها).

**الشركة الراعية Sponser:**

هي شركة أو مؤسسة دوائية وتحمل المسؤولية الإدارية والقانونية والمالية للدراسة.

**الممارسة السريرية الجيدة GCP:**

هي الطرق القياسية التي يتبعها المركز عند اجراء الدراسة وتخضع للتقييم من قبل الجهات الصحية في البلد الذي اجريت به الدراسة أو احد البلاد التي سيتم تسجيل الدواء بها لإثبات اتباع المركز لأسس الممارسة الجيدة وتطبيق قواعد إعلان هلسنكي حول اخلاقيات البحوث في مجال العلوم الطبية اثناء إجراء الدراسة.

**الممارسة المخبرية الجيدة GLP:**

هي الطرق القياسية التي يتبعها المركز أو المختبر المتعاقد مع المركز عند تحليل عينات المتطوعين وتخضع للتقييم من قبل الجهات الصحية في البلد الذي اجريت به الدراسة أو احد البلاد التي سيتم تسجيل الدواء بها لإثبات اتباع المركز للأسس المخبرية الجيدة.

**IN Vitro –In Vivo Correlation:**

هي علاقة رياضية ما بين الخصائص المخبرية للشكل الصيدلاني واستجابة الجسم لها.

**المستحضرات ذات التحرر المعدل Modified Release :**

هي المستحضرات التي تصنع بحيث لا يتم تحريرها بشكل فوري داخل النظام الحيوي مثل المغلفة معويا ، الخرزات، أو الكريات ذات التغليف المعوي أو اي شكل صيدلاني يحتوي على مادة غير فعالة تؤدي الى التحرر المعدل.

**المادة (٣):**

يجب إثبات فاعلية المستحضر الذي له مثيل (الاختباري) مقارنة مع المستحضر المرجعي لغايات التسجيل عن طريق دراسة التكافؤ الحيوي أو اي من الدراسات المختلفة الاخرى منها دراسات حركية أو دراسات تأثير الدواء أو دراسات سريرية مقارنة أو دراسات الانحلال وتعتمد نوعية الدراسة المقدمة على خصائص المادة الفاعلة في المستحضر والشكل الصيدلاني وطريقة تحرره مع مراعاة ما سيرد في المادة ٦ والمادة ٩ والمادة ١٠ من هذه الأسس.

**المادة (٤):**

أ- على صاحب العلاقة تقديم دراسة التكافؤ الحيوي والتي تشمل المتطلبات الواردة ضمن قائمة تدقيق محتويات دراسة التكافؤ الحيوي المعتمدة من المؤسسة بموجب الملحق رقم (١).  
ب- إذا كان الدواء ذا عدة تراكيز يتم تقديم الدراسة للتركيز الاعلى بشكل عام الا اذا:  
I اقتضت طبيعة المستحضر غير ذلك لأسباب تتعلق بسلامة المشاركين.  
II كان الدواء الاصيل بالتركيز الاعلى غير مسجل عالميا وقت اجراء الدراسة ويخضع للشروط الواردة في المادة ١٠.

(III) كانت محددات حركية الدواء غير خطية Nonlinear فيتم إجراء الدراسة على التركيز الأكثر حساسية وتأثراً بالتغيرات المتعلقة بالتركيبية.

- ج- يتم إجراء الدراسة على تشغيلات حيوية (Bio batches).
- د- يتم إجراء الدراسة في حالة الصيام للمستحضرات ذات التحرر الفوري إلا إذا كان التوافر الحيوي للدواء مرتبطاً بوجود الطعام وفي هذه الحالة تجرى الدراسة على حالة الأكل فقط.
- هـ- أن تكون التشغيلية الحيوية إما مصنعة في نفس الموقع التصنيعي المنوي تسجيل المستحضر منه ويقبل موقع تصنيع آخر مع توضيح العلاقة بين الموقعين والالتزام بمتطلبات تغيير الموقع التصنيعي المعتمدة ومتطلبات نقل التكنولوجيا المعتمدة.

#### المادة (٥):

- أ- تطلب دراسات التكافؤ الحيوي لجميع المستحضرات الصيدلانية التي لها تأثير في نظام الجسم الحيوي للمستحضرات ذات التحرر المعدل (Modified release) بما فيها الخرزات (Pellets, beads) بحيث تقدم دراسات على وضع الصيام Fasting state ودراسة أخرى للمستحضر مع الأكل Fed state. في حال كان المستحضر المراد تسجيله ينطوي على عدة تراكيز تقدم الدراسة للتركيز الأعلى بشكل عام وينطبق عليه ما ورد في المادة ٤، ب اعلاه بحيث تحتوي جميع المتطلبات الواردة ضمن قائمة محتويات دراسة التكافؤ الحيوي المعتمدة من المؤسسة ملحق رقم (١) وتعفى التراكيز الأخرى من تقديم دراسة التكافؤ شريطة مراعاة ما ورد في المادة ١٠ من هذه الاسس.
- ب- تقدم دراسات التكافؤ الحيوي في حال تطوير المستحضر من مستحضر اصلي ذي تحرر فوري الى مستحضر له مثل بتحرر معدل على وضع الصيام لكل التراكيز ومع دراسات Fed و Steady state للتركيز الأعلى.

#### المادة (٦):

- يجب اعتماد المركز الذي قام بإجراء الدراسة من قبل المؤسسة وفقاً لأسس الاعتماد المعتمدة في المؤسسة من خلال التفتيش على المركز وبما يتوافق مع قانون إجراء الدراسات الدوائية رقم (٢) لسنة ٢٠١١ ويستثنى من ذلك:
- أ- تقديم صور عن اثبات تطبيق الممارسة السريرية الجيدة العالمية GCP من الجهات الصحية وتطبيق الممارسة المخبرية الجيدة GLP من بلد المنشأ أو من اي دولة من الدول المعتمدة لدينا حسب اسس التسجيل على ان تكون هذه الاثباتات خلال مدة سنتين من وقت اجراء الدراسة.
- ب- أو تقارير التفتيش من الجهات الصحية التي تؤكد ممارسة المركز لقواعد الممارسة السريرية الجيدة العالمية GCP وتطبيق الممارسة المخبرية الجيدة GLP بما في ذلك تقارير إغلاق النواقص (Close out reports) خلال مدة سنتين من وقت اجراء الدراسة.
- ج- او احضار ما يثبت أن الدراسة التي تمت من خلال المركز قد قدمت للجهات الصحية الأوروبية أو الأمريكية وتم اعتماد تسجيل المستحضر بناءً عليها ابتداءً من العام ٢٠٠١.
- د- في حال تقديم المركز وثائق الاعتماد عن بعد والتي تشمل طرق العمل القياسية (SOPs) وقائمة بالأجهزة المعتمدة لديه إضافة إلى إقرار من المركز بالالتزام بالممارسة السريرية الجيدة GCP والممارسة المخبرية الجيدة GLP

المادة (٧):

تقوم اللجنة بتقييم الدراسات المكتملة الوثائق ورفع قراراتها اللازمة بخصوص قبول أو رفض الدراسة خلال ثلاثة أشهر من تاريخ تقديم الوثائق أو طلب توضيح ملاحظات اللجنة خلال مدة محددة من قبل اللجنة حسب طبيعة الملاحظة ومن الممكن طلب إجراء تفتيش لأسباب معللة على المركز الذي قام بإجراء الدراسة.

المادة (٨):

يحق لمقدم الطلب الاعتراض على قرار رفض الدراسة خلال ثلاثين يوماً من تاريخ تبليغه هذا القرار ويرفع الاعتراض الى اللجنة المختصة لدراسته وتقديم تنسيبها بشأنه خلال ثلاثين يوماً من تاريخ احواله ويعتبر القرار بهذا الشأن نهائياً.

المادة (٩):

- تستثنى المستحضرات التالية من تقديم دراسة تكافؤ حيوي :
١. المستحضرات على شكل حقن سائلة أو مذابة في الماء وتحتوي على نفس المادة الفاعلة وبنفس التركيز للمستحضر المرجعي ولا تحتوي على مواد غير فاعلة تؤثر على حركية الدواء داخل النظام الحيوي .
  ٢. المستحضرات على شكل محلول مائي وتؤخذ عن طريق الفم وتحتوي على نفس المادة الفاعلة بنفس التركيز للمستحضر المرجعي ولا تحتوي على مواد غير فاعلة تؤثر على امتصاص الدواء داخل النظام الحيوي .
  ٣. المستحضرات على شكل حلاله هوائية ( Gas ).
  ٤. المستحضرات التي على شكل محلول مائي وتكون على شكل نقط عينية أو انفية أو أذنيه لغايات التأثير الموضعي وتحتوي على نفس المادة الفاعلة وبنفس التركيز للمستحضر المرجعي ولا تحتوي على مواد غير فاعلة تؤثر على حركية الدواء داخل النظام الحيوي وفي حال حدوث اي امتصاص للدواء يمكن ان يؤدي الى آثار جانبية داخل النظام الحيوي يطلب اجراء دراسة تكافؤ حيوي .
  ٥. المستحضرات التي تحتوي على مسحوق او اقراص تذاب لتكون محلولاً مائياً قبل الاستعمال وتحتوي على نفس المادة الفاعلة وبنفس تركيز المستحضر المرجعي.
  ٦. للجنة الحق في اتخاذ القرار المناسب في اي طلب استثناء لا ينطبق عليه ما ورد في الفقرات اعلاه من هذه المادة في حال تقديم الطلب بناء على مأمونية استخدام المادة الفاعلة في المستحضر والمعروف عالمياً بانها لا يوجد لها مشاكل في تكافؤها (non problematic) بعد تقييم الوثائق الداعمة على سبيل المثال ما ينطبق على OTC Monograph , Grand Father Products .

المادة (١٠):

- لغايات الاستثناء من تقديم دراسة تكافؤ لتراكيز اخرى من مستحضر اجريت له الدراسة للتركيز الاعلى وللمستحضرات ذات التحرر الفوري أو المعدل يجب تحقيق الشروط التالية:
١. أن تكون دراسة التكافؤ الحيوي للتركيز الأعلى قد تم تقييمها والموافقة عليها من قبل اللجنة.
  ٢. ان تستعمل نفس المواد غير الفاعلة في التركيزين.
  ٣. أن يكون المستحضر المطلوب استثناءه مصنعاً في نفس الموقع التصنيعي وبنفس طريقة التصنيع.

٤. أن تكون النسبة بين المواد الفاعلة وغير الفاعلة متساوية في التركيزين للمستحضرين وتقبل الحالات التالية :

أ- أن تكون المواد الفاعلة وغير الفاعلة ليست تماماً بنفس النسبة بين التراكيز المختلفة. ولكن نسبة المواد غير الفاعلة لوزن الشكل الصيدلاني الكلي ضمن حدود SUPAC وتشمل المستوى الثاني (Level II)

ب- إذا كانت المادة الفاعلة في الشكل الصيدلاني قليلة نسبياً للمستحضرات ذات الفعالية العالية (High potency)، يبقى وزن الشكل الصيدلاني الكلي متساوياً تقريباً للتركيز المختلفة (ضمن  $\pm 10\%$  من الوزن الإجمالي للتركيز الذي تم إجراء دراسة التكافؤ الحيوي عليه)، وباستخدام نفس المواد غير الفاعلة في كافة التراكيز والفرق بين التراكيز المختلفة يكون بتغيير كمية المادة الفاعلة وأحد أو بعض المواد غير الفاعلة على أن يكون التغيير في المواد غير الفاعلة ضمن حدود SUPAC وتشمل المستوى الثاني (Level II).

ج- أن تكون نسبة المادة الفاعلة في المستحضر اقل من ٥ % من وزن الحبة أو محتويات الكبسولة، وكميات المواد غير الفاعلة نفسها في كل التراكيز ويكون الفرق فقط في كمية المادة الفاعلة.

د- أن تكون نسبة المادة الفاعلة في المستحضر اقل من ٥ % ويتم التغيير في الـ (Filler) فقط ليتم الحفاظ على نفس وزن الحبة/ محتويات الكبسولة. وتكون كمية المواد غير الفعالة الأخرى نفسها لكل التراكيز.

٥. أن تكون محددات حركية الدواء تتناسب طردياً بشكل خطي مع الجرعة (Linear Pharmacokinetic)

٦. أن يتم تقديم دراسة انحلال دوائى حسب المتطلبات الواردة في المادة ١٢ وملاحقها .

#### المادة (١١):

يحق لصاحب العلاقة تقديم طلب استثناء اي مستحضر من تقديم اي نوع من الدراسات مع الدراسات المدعمة والمرجعية لذلك وينظر في كل حالة على حده من قبل اللجنة لأخذ القرار المناسب وبما في ذلك المستحضرات المصنفة عالمياً فئة أولى وفئة ثالثة حسب نظام التصنيف العالمي للمستحضرات

Biopharmaceutical Classification System (BCS) Class I & Class III شريطة ان لا

يكون المستحضر من المستحضرات ذات المدى العلاجي الضيق Narrow

Therapeutic Index (وليس من المستحضرات ذات التحلل المنظم Modified Release)

وأن تكون المحددات الحركية له خطية وتقديم دراسات الانحلال حسب الملحق 2-C ودراسات

الذائبية Solubility study وما يثبت النفاذية العالية (permeability) للمادة الفاعلة

( واحضار ما يثبت عدم وجود تأثير للمواد غير الفاعلة على توافر المستحضر) حسب المراجع

العالمية.

#### المادة (١٢):

دراسات الانحلال المقارن:

أ- على صاحب العلاقة تقديم دراسات الانحلال الدوائى

ب- لمقارن (Comparative In Vitro Dissolution) لغايات اجراء دراسة التكافؤ على الوسط الدستوري أو الوسط المعتد في مواصفات المستحضر **Compendial media or applicable media** للتشغيلات التي ستستعمل في الدراسة للمستحضرين المرجعي والاختباري لغايات التقييم المبدي للتوليفة.

ج- على صاحب العلاقة تقديم دراسات الانحلال الدوائي المقارن (Comparative In Vitro Dissolution) لغايات الاستثناء من تقديم دراسة تكافؤ حيوي للمستحضرات حسب الشروط الواردة في الملاحق رقم (٢ بكافة فروعها و٣ و٤) وتخضع للتقييم من قبل اللجنة.

ب-١- دراسة الانحلال المقارن للمستحضر ذي التحرر الفوري مع المستحضر الاختباري بالتركيز الأعلى ولكل تركيز مطلوب استثناءه واحتساب معامل التشابه حسب الملحق 2-A ويستثنى من ذلك المستحضرات ذات الذوبان القليل **Low soluble** بالمقارنة مع المستحضر المرجعي فقط.

ب-٢- دراسة الانحلال المقارن للمستحضر ذي تحرر معدل مع المستحضر الاختباري بالتركيز الأعلى والمستحضر المرجعي بنفس التركيز وحسب الملحق 2-B ولكل تركيز مطلوب استثناءه واحتساب معامل التشابه حسب الملحق C/٢.

ب-٣- دراسة الانحلال المقارن بين المستحضر المرجعي والاختباري لغايات **BCS Class 1** ولكل تركيز مطلوب استثناءه على حده واحتساب معامل التشابه بينهما حسب الملحق C/٢.

#### المادة (١٣):

- على صاحب العلاقة تقديم اي من الدراسات المختلفة اخرى عن دراسات التكافؤ كالدراسات الحركية أو دراسات تأثير الدواء أو دراسات سريرية مقارنة أو دراسات الانحلال للمستحضرات التالية وذلك لغايات اثبات فعالية المستحضر من الجهة الصانعة والمبرر العلمي مع تحديد المرجعية ملحق رقم (٥) لذلك واخذ موافقة اللجنة وهي:
١. المستحضرات ذات الاستخدام الموضعي وليست على شكل محلول مائي على الجلد أو في العين أو الأنف أو الأذن أو الشرج أو المهبل ( يتم تطبيق هذه الفقرة بعد سنة من تاريخ نشر الأسس في الجريدة الرسمية).
  ٢. المستحضرات التي لها تأثير داخل الجسم الحيوي مثل بعض المستحضرات الانفية **Intra nasal** أو بعض مستحضرات الاستنشاق **Inhalers**.
  ٣. المستحضرات التي تؤخذ عن طريق الفم ذات التأثير الموضعي.
  ٤. المستحضرات التعويضية **Replacement therapy of endogenous substances in the body**

#### المادة (١٤):

يجب تقديم ما يثبت عدم وجود تغييرات في تركيبة التشغيلة **Biobatch** التي تم اجراء الدراسة عليها وفي حال حصول اي تغيير يجب تقديم جدول مقارنة بين التركيبتين واسباب التغيير وتقديم الدراسات التي تثبت عدم تأثر توافر أو تكافؤ للمستحضر بالتغيير وتخضع لمتطلبات التغيير بعد التسجيل المعتمدة لدى المؤسسة سواء كان المستحضر ذا تحرر فوري أو منظم.

المادة (١٥):

في حال تقديم دراسات تكافؤ الحيوي لغايات الموافقة على التغييرات بعد التسجيل يجب ان تحتوي جميع المتطلبات الواردة ضمن قائمة محتويات دراسة التكافؤ الحيوي المعتمدة من المؤسسة ملحق رقم (١) وتخضع للتقييم من قبل اللجنة.

المادة (١٦):

تعتمد اللجنة لغايات التقييم الاسس العلمية العالمية على ان يتم تحديد المرجعية من قبل صاحب العلاقة لكل من التالية:

١. التصميم Design ومخطط الدراسة Protocol .
٢. المشاركون (Subjects) (selection ,Number) .
٣. Study Conduct ( standardization, Sampling ,Fasting or Fed) .
٤. المعايير المطلوب دراستها وهي المساحة تحت المنحنى ، والقيمة القصوى و Pharmacokinetic Parameters (AUC0-t , AUC0-∞, Cmax, tmax or as the study conduct requirement e.g steady state parameters) .
٥. الدراسات التثبتية لطرق التحليل Method Validation .
٦. الدواء المرجعي والدواء الذي له مثيل والمستقلبات (Reference and Test) .Metabolites .
٧. تحليل النتائج الإحصائي Statistical Analysis .
٨. تقرير الدراسة .

المادة (١٧):

للجنة النظر في أي حالة لم تنطبق عليها أي من الأسس الواردة سابقا واتخاذ القرار المناسب بشأنها.

المادة (١٨):

يتم تحديث الملاحق دوريا وكلما اقتضت الحاجة حسب المستجدات العالمية بعد اقرارها من اللجنة العليا.

المادة (١٩):

تلغى "أسس ومعايير تقييم دراسات التوافر الحيوي والتكافؤ الحيوي لسنة ٢٠١٠".

**مجلس إدارة**

**المؤسسة العامة للغذاء والدواء**



ملحق رقم (١)  
(Check List)

\*\*\*\*\*

**Format and contents of an in vivo bioequivalence study submission  
and the accompanying in vitro data**

**Agent Name** ..... **Date** of  
**submission:**.....

Title	Page
* Name of test product/dosage form/conc./MAN or MAH ----- -----	
* Name of reference product/dosage form/conc./MAN or MAH ----- -----	
* Study title/Date of study : ----- ----- -----	
* Study type (fed .fast ) ----- -----	
* No of volunteers	
* Name and address of sponsor----- ----- ----- -----	
* Name and address of CRO----- -----	
* Name and address of clinical laboratory -----	
* Name, address of the clinical investigator-----	
* Copy of GMP certificate if the MAN if it's not approved ----- If approved copy of health authorities approval of the site ----- -----	
* Approval of following GCP from Health Authorities of country of clinical investigator /or inspection reports of the study -----	
* Approval of following GLP from Health Authorities of country of clinical laboratory-/or inspection reports of the study -----	
Copy of protocol approval from health authorities if the CRO is in Jordan or copy of protocol approval by IRB committee	
Declaration from MAN/MAH that no change in formula of test product since study time /copy of the recent CPP of test product	

<b>Table of contents</b>	
<b>❖ Study resume.</b>	
• Name, and signature of the investigator (s).	
• Name, and signature of the clinical investigator (s).	
• Product information (Pharmacology, Pharmacokinetic)	
• Summary of Bioequivalence study.	
• Summary of bioequivalence data.	
• Figure of mean plasma concentration-time profile( Log ,Normal ).	
• Figure of mean cumulative urinary excretion (if used). ( Log ,Normal	
• Figure of mean urinary excretion rates (if used). ( Log ,Normal)	
<b>❖ In vitro testing.</b>	
1. Certificate of analysis of study batches by the sponsor	
2. Full composition of biobatch of test product	
3. Dissolution method and validation	
4. Comparative dissolution profile	
5. Content uniformity testing ( for .	
<b>❖ Study designs.</b>	
1. Introduction.	
2. Summary and type of the study.	
3. Signature of IRB committee	
4. Study Protocol.(no of subjects, exclusion and inclusion criteria)	
5. Demographic characteristics of the subjects.	
6. Informed consent form.	
7. Details of clinical activity.	
8. Deviations from protocol.	
9. Adverse reactions report.	
<b>❖ Assay Methodology and Validation.</b>	
1. Assay method description (including description of the order analyzing real samples and quality control samples.	
2. Validation procedure. with chromatograms.	
3. Data on linearity of standard samples.	
4. Data on inter-day precision and accuracy of low, intermediate & high concentration.	
5. Data on intra-day precision and accuracy	

<b>6. Calibration / slandered curves.</b>	
<b>7. QC Chromatograms for low/ high ranges.</b>	
<b>8. Chromatograms of standard and quality control samples. Complete serial chromatograms for 5- 20% of subjects.</b>	
<b>9. Data demonstrating stability of samples.</b>	
<b>10.Short-term stability of the lowest concentration.</b>	
<b>11.Long-term stability of the lowest concentration.</b>	
<b>12.Limit of Quantification.</b>	
<b>13.Freeze- thawing stability of lowest concentration</b>	
<b>14.Discussion and Conclusion.</b>	
<b>❖ Pharmacokinetic parameters.</b>	
• Table and figure of mean plasma concentration-time profile( Log ,Normal).	
• Table and figure of individual subject plasma concentration time profiles.	
• Figure of mean accumulative urinary excretion (if applicable).	
• Figures of individual subject cumulative urinary Excretion (if applicable).	
• Figure of mean-urinary excretion rates (if applicable).	
• Figures of individual subject urinary excretion rates.	
• Results of analyzed data arranged by, Drug/period,	
• Drug/sequence for volunteers.	
<b>❖ Statistical Analysis</b>	
<b>1. Statistical consideration.</b>	
<b>2. Summary of statistical significance.</b>	
<b>3. Summary of statistical parameters.</b>	
<b>4. Analysis of variance (ANOVA).</b>	
<b>5. Parametric and additional nonparametric optional 90% confidence Intervals (lower limit, upper limit and point estimate)</b>	
<b>6. Two one-sided t-test (lower limits, upper limits of the calculated test statistics and the tabulated t-value).</b>	
<b>❖ Appendices</b>	
<b>1. Analytical raw data (copies of chromatograms should be provided as obtained from the instrument showing retention time and integrated peak areas)</b>	
<b>2. Medical record and clinical reports.</b>	
<b>3.</b>	

4. Print out of pharmacokinetic analysis (optional).	
5. Print out of static analysis (optional)	

\* Please fill with data where is possible

1. I declare that all the documents which refer to in this check list are attached & number of files Submitted for this application.....

2. For office health authorities (use : I declare that I received the files Submitted for this application.....
- Name & Sign of responsible Pharmacist in registration Department:.....
- Application Number:..... Date:.....
- Fees 400JD Date:.....
- Name & Sign of responsible Pharmacist:.....

### ملحق رقم 2-A

#### Requirements of Comparative Dissolution for Waivering Request for Immediate Release

- |                                 |   |
|---------------------------------|---|
| 1. Apparatus                    | 1 (rotating basket) OR<br>2 (rotation paddle) OR<br>Any additional use of apparatus 4 (flow through the cell is optional) |
| 2. Rotation speed               | 50-100 rpm (basket)<br>50-75 rpm (paddle)   |
| 3. Temperature                  | 37 ± 0.5 °C   |
| 4. Number of units to be tested | 12 units per batch; either pilot or production, for every time point for each formulation                                 |
| 5. Batches tested               | One batch either pilot or production.   |
| 6. Sampling schedule            | Minimum of three time points (zero excluded), for example; 10, 15, 20, 30 and 45 minutes.                                 |
| 7. Dissolution media volume     | 500 – 1000 ml   |
| 8. Dissolution Media            | Aqueous media of various pH;  |

**Acidic media 0.1 N HCl**

**Buffer media of pH 4.5**

**Buffer media of pH 6.8**

**If any different pH media is used it should be scientifically justified**

**Addition of surfactant or enzyme or other additive can be done with justified scientific reasons**

**9. F2 can be calculated by the following equation.**

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

- 10. Not more than one mean value of > 85% dissolved for any of the formulations**
- 11. The relative standard deviation (CV%) of the mean of any product should be less than 10% from second to last time point.**
- 12. An f2 value between 50 and 100 suggests that the two dissolution profiles are similar.**
- 13. In cases where more than 85% of the drug is dissolved within 15 minutes, dissolution profiles may be accepted as similar without further mathematical evaluation, F2 test is unnecessary.**
- 14. Dissolution profile and graphs should be presented.**
- 15. Individual results of each mean, and CV% values should be presented**
- 16. The dissolution method should be validated**

ملحق رقم 2-B**Requirements of Comparative Dissolution for Waivering Request for  
Modified Release Products**

- |  |   |
|--|---|
| 1. Apparatus                                       | 1 (rotating basket) OR<br>2 (rotation paddle) OR<br>Any additional use of apparatus 4 (flow through the cell is optional)   |
| 2. Rotation speed                                  | 50-100 rpm (basket)<br>50-75 rpm (paddle)   |
| 3. Temperature                                     | 37 ± 0.5 °C   |
| 4. Number of units to be tested                    | 12 units per batch; either pilot or production, for every time point for each formulation   |
| 5. Batches tested                                  | One batch either pilot or production.<br>Modified release; for example, at 1, 2, and 4 hours and every two hours thereafter until either 80% of the drug from the drug product is released or an asymptote is reached.  |
| 6. Sampling schedule                               | For gastro-resistant formulations frequent sampling (e.g. every 5 minutes) is required during the rapid dissolution phase. In general five to eight sampling times within a 0-60 minutes interval are recommended to achieve meaningful dissolution                                       |
| 7. Dissolution media volume                        | 500 – 1000 ml   |
| 8. Dissolution Media                               | Aqueous media of various pH;<br>Acidic media 0.1 N HCl<br>Buffer media of pH 4.5<br>Buffer media of pH 6.8<br>If any different pH media is used it should be scientifically justified<br>Addition of surfactant or enzyme or other additive can be done with justified scientific reasons |
| 9. F2 can be calculated by the following equation. |   |

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

10. The relative standard deviation (CV%) of the mean of any product should be less than 10% from second to last time point.
11. An  $f_2$  value between 50 and 100 suggests that the two dissolution profiles are similar.
12. Dissolution profile and graphs should be presented.
13. Individual results of each mean, and CV% values should be presented
14. The dissolution method should be validated

ملحق رقم 2-C

**Requirements of Comparative Dissolution for Waivering Request  
(In-vitro dissolution tests in support of biowaiver of BCS\*; Immediate-  
Release Solid Oral Dosage Forms Based on a Biopharmaceutics  
Classification System)  
Highly soluble highly permeable**

For exemption from an in vivo pharmacokinetic bioequivalence study, an immediate release product should exhibit very rapid in vitro dissolution characteristics, depending on the BCS properties of the API. In vitro data should also demonstrate the similarity of dissolution profiles between the test and reference products.

- **For Very rapidly dissolving**

A product is considered to be very rapidly dissolving when no less than 85% (total dissolution) of the labeled amount of the drug substance dissolves in 15 minutes or less using a paddle apparatus at 75 rpm or a basket apparatus at 100 rpm in a volume of 900 ml or less in each of the following media: (i) pH 1.2 HCl solution; (ii) a pH 4.5 acetate buffer; and (iii) a pH 6.8 phosphate buffer.

- **For Rapidly dissolving**

A product is considered to be rapidly dissolving when no less than 85% (total dissolution) of the labeled amount of the drug substance dissolves in 30 minutes using a paddle apparatus at 75 rpm or basket apparatus at 100 rpm in a volume of 900 ml or less in each of the following media: (i) pH 1.2 HCl solution; (ii) a pH 4.5 acetate buffer; and (iii) a pH 6.8 phosphate buffer.

Refer to Appendix 2A for all details pertaining to the dissolution testing.

\* Refer to: Guidance for industry, waiver of In vivo Bioavailability and Bioequivalence studies for Immediate- release Solid dosage Forms Based on Biopharmaceutics Classification System US Department of Health and Human Services, USFDA,CDER, August 2000



**ملحق رقم (3)**

أسس ومعايير تقييم دراسات التكافؤ الحيوي  
نموذج لطلب الاستثناء من تقديم دراسة التكافؤ الحيوي للمستحضرات

**Waiver request for  
Submitting Bioequivalence Studies**

اسم المستحضر التاريخ وشكله الصيدلاني .....  
(Product name)

المواد الفعالة وتراكيزها .....  
(Active ingredient)

الشركة الصانعة ..... /الوكيل  
(Manufacturer)

التصنيف العلاجي .....  
(Therapeutic Category)

أ. أسباب طلب الاستثناء .....  
(Waivering reasons)

ب. البدائل المقدمة من الشركة المنتجة  
(Other alternatives)

توقيع المدير الفني في الشركة الصانعة

التاريخ :  
(Date)

يعبأ من قبل الجهة الصحية  
- توصية لجنة تقييم دراسات التكافؤ الحيوي  
(Committee Decision) -

أ- قبول  
(Acceptance)

ب- رفض مع الأسباب  
(Rejection)

ملحق رقم ٤**Format and contents of study submission of in vitro dissolution**

<b>Item</b>	<b>Page No.</b>
<b>Test Drug Name :</b>  <b>Conc.:</b> <b>Dosage Form:</b>	
<b>Test Drug Marketing Authorization Holder country/Manufacturer/ country :</b>	
<b>Reference drug Name:</b>  <b>Conc.:</b> <b>Dosage Form:</b>  <b>Marketing Authorization Holder country/Manufacturer/ country :</b>	
<b>Reference drug Marketing Authorization Holder /Manufacturer:</b>	
<b>Active Ingredient :</b>	
<b>Drug Indication(Therapeutic group) :</b>	
<b>Study Title/ date :</b>	
<b>Reason for Dissolution submission</b>  <b>Composition of each product /R&amp;T</b>	
<b>No of media/ Type of media</b>	
<b>No of tablet</b> <b>Method of analysis /validation</b> <b>Dissolution condition /speed/ Details of results /tablet / tabulated</b> <b>F2 value</b> <b>Graphs</b>	

I declare that all the documents which refer to in this chick list are attached & number of files Submitted for this application.....

- Name & Sign of responsible

Pharmacist:..... Date:.....

...

**For office health authorities (use :**

I declare that I received the files Submitted for this application.....

- Name & Sign of responsible Pharmacist in registration

Department:.....

- Application

Number:.....

Date:.....

.....

- Fees 100 JD

ملحق رقم ٥

**CLINICAL STUDY REPORTS ACCEPTABLE (for cases other than  
BE)  
Bioavailability/Bioequivalence**

**Study type :****NASALLY ADMINISTERED DRUG PRODUCTS****1. Solutions**

- a. In-Vitro Studies (Dose/Spray Content Uniformity, Droplet/Drug Particle Size Distrib., Spray Pattern, Plume Geometry, Priming & Repriming)

**2. Suspensions****a. In-Vivo PK Study**

1. Study(ies) meets BE Criteria (90% CI of 80-125, C max, AUC)

**b. In-Vivo BE Study with Clinical End Points**

1. Properly defined BE endpoints (eval. by Clinical Team)  
2. Summary results meet BE criteria (90% CI within +/-20% of 80-125)

**3. Summary results indicate superiority of active treatments (test & reference) over vehicle/placebo ( $p < 0.05$ ) (eval. by Clinical Team)****4. In-Vitro Studies (Dose/Spray Content Uniformity, Droplet/Drug Particle Size Distrib., Spray Pattern, Plume Geometry, Priming & Repriming)****IN-VIVO BE STUDY (IES) with PD ENDPOINTS (e.g., topical corticosteroid vasoconstrictor studies)**

1. Pilot Study (determination of ED50)  
2. Pivotal Study (study meets BE criteria 90% CI of 80-125)

**TRANSDERMAL DELIVERY SYSTEMS****1. In-Vivo PK Study**

- a. Study(ies) meet BE Criteria (90% CI of 80-125, C max, AUC)  
b. In-Vitro Dissolution

**2. Adhesion Study****3. Skin Irritation/Sensitization Study****Study type (comparative clinical end point studies)****A. IN-VIVO BE STUDY (IES) with PK ENDPOINTS****(i.e., fasting/fed/sprinkle)**

1. Study (ies) meets BE criteria (90% CI of 80-125, C max, AUC)

**2.In-Vitro Dissolution:****B. IN-VIVO BE STUDY with CLINICAL ENDPOINTS**

1. Properly defined BE endpoints (eval. by Clinical Team).
2. Summary results meet BE criteria: 90% CI of the proportional difference in success rate between test and reference must be within (-0.20, +0.20) for a binary/dichotomous endpoint.
3. For a continuous endpoint, the test/reference ratio of the mean result must be within (0.80, 1.25).
4. Summary results indicate superiority of active treatments (test & reference) over vehicle/placebo ( $p < 0.05$ ) (eval. by Clinical Team).

**Study Type****IN-VITRO BE STUDY (IES) (i.e., in vitro binding assays)**

1. Study (ies) meets BE criteria (90% CI of 80-125).
2. In-Vitro Dissolution.