

Zakroczym, 15.03.2024

## Uczestnicy rozeznania rynku

## To market insight participants

**Dotyczy:** rozeznania rynku na przeprowadzenia badań techniką obrazowania ramanowskiego określających zawartość składnika amorficznego obu substancji aktywnych, t.j. maleinianu indakaterolu oraz bromku glikopironiowego w produkcie leczniczym inhalacyjnym zawierającym obie te substancje w trakcie badań stabilności.

**Refers to:** market insight relates to Raman imaging studies to determine the content of the amorphous component of both active substances, i.e. indacaterol maleate and glycopyrronium bromide, in an inhalation medicinal product containing both substances during stability studies.

### ODPOWIEDZI NA PYTANIA ZADANE DO ROZEZNANIA RYNKU ANSWERS ON THE QUESTIONS RAISED DURING MARKET INSIGHT

Zamawiający przekazuje poniżej treść zapytania, które wpłynęło do Zamawiającego dnia 11.03.2024 r. wraz z wyjaśnieniem.

The Contracting party transmits below the content of the questions received on 11.03.2024, together with an explanation.

---

#### Pytanie nr 1.:

*I etap: przeprowadzenie badania pilotażowego mieszanek modelowych o następujących stężeniach: 2% 5% i 10% (w/w) każdej substancji aktywnej w mieszaninie z laktozą oraz w mieszaninie o równym udziale składników (IM:GB:L 1:1:1) w celu wytypowania odpowiedniej mieszanki do przyspieszonych badań trwałości.*

*1.0. Badanie dotyczy ilościowego badania zawartości danego polimorfu w czasie, a nie tylko identyfikacji polimorfów na podstawie obecności poszczególnych pików?*

**Odpowiedź:** Planowane badanie jest w rzeczywistości testem granicznym. Celem tego etapu jest określenie najmniejszej ilości każdej krystalicznej substancji czynnej (IM lub GB) w mieszaninie z substancją pomocniczą – laktozą (L). Wyniki powyżej ustalonego DL powinny wskazywać zgodność lub niezgodność z referencyjnymi formami polimorficznymi.

#### Question no. 1:

*Stage I: conduct a pilot study of model mixtures with the following concentrations: 2% 5% and 10% (w/w) of each active substance in a mixture with lactose and in a mixture with equal proportions of the ingredients (IM:GB:L 1:1:1) in order to select a suitable mixture for accelerated persistence testing.*

*1.0. The study is about quantitative testing of amount of particular polymorph in time, not just identification of polymorphs based on the presence of particular peaks?*



**Answer:** The planned study is actually the limit test. Aim of this stage is to determine the smallest amount of each crystalline active substance (IM or GB) in a mixture with excipient – lactose (L). Results above predetermined DL should indicate compliance or non-compliance with reference polymorphic forms.

**Pytanie nr 2:**

- 1.1. *Będzie to matryca mieszanin utworzonych z różnym stężeniem każdej pojedynczej substancji (IM, GB lub L) z laktozą, podobnie jak w tabeli poniżej?*
- 1.2. *Mieszanki przygotowane przez LEKAM czy kontrahenta?*

Nr próby	IM %	GB %	L %	Lactose %
1	2	0	0	98
2	5	0	0	95
3	10	0	0	90
4	0	2	0	98
5	0	5	0	95
6	0	10	0	90
7	0	0	2	98
8	0	0	5	95
9	0	0	10	90
10	3.33?	3.33?	3.33?	90

**Odpowiedź:** mieszanki będą przygotowane przez LEKAM. Prawidłowe stężenia jak poniżej:

Nr próby	IM %	GB %	L %
1	2	2	96
2	5	5	90
3	10	10	80
3	33.3	33.3	33.3

**Question no. 2:**

1.1. *It will be a matrix of mixtures created with different concentration of each single substance (or IM or GB or L) with lactose similar to table below?*

1.2. *Mixtures created at LEKAM or contractor?*

Sample number	IM %	GB %	L %	Lactose %
1	2	0	0	98
2	5	0	0	95
3	10	0	0	90
4	0	2	0	98
5	0	5	0	95
6	0	10	0	90
7	0	0	2	98
8	0	0	5	95
9	0	0	10	90
10	3.33?	3.33?	3.33?	90



**Odpowiedź:** Mixtures will be prepared by LEK-AM. Proper planned concentrations are as follows:

Sample number	IM %	GB %	L %
1	2	2	96
2	5	5	90
3	10	10	80
3	33.3	33.3	33.3

**Pytanie nr 3:**

*1.3. Wykonawca wykonuje skany XRPD i ocenia odpowiednią mieszankę do przeprowadzenia testów stabilności na kolejnych etapach?*

**Odpowiedź:** Tak, jedna „mała” mieszanka wraz z mieszanką proporcjonalną (1:1:1) zostaną skierowane do badań stabilności.

**Question no. 3:**

*1.3. Contractor makes XRPD scans and evaluate the suitable mixture to conduct stability testing at next stages?*

**Odpowiedź:** Yes, one “small” mixture together with proportional mixture (1:1:1) will be directed for stability studies.

---

**Pytanie nr 4:**

*Wykonawca zidentyfikuje odpowiednie piki markerowe wolne od nakładania się z placebo oraz metodę ilościowej charakterystyki ilości formy polimorficznej dla każdej substancji?*

**Odpowiedź:** Wystarczy jakościowe potwierdzenie krystalicznej formy substancji czynnych i laktozy podczas badań stabilności. Dane ilościowe dotyczące form polimorficznych nie są wymagane.

**Question no. 4:**

*Contractor will identify the suitable marker peaks free from overlay with placebo and method for quantitative characterization of amount of polymorphic form for each substance?*

**Answer:** Just qualitative confirmation of crystalline form of active substances and lactose during the stability studies is enough. No quantitative data of any polymorphic forms are needed.

---

**Pytanie nr 5:**

*Czy LEKAM wybierze odpowiednie mieszanki (2-4) do rozwoju metody ilościowej?*

**Odpowiedź:** Nie, jedynie do badań stabilności bazując na rekomendacji z laboratorium.

**Question no. 5:**

*LEKAM will select the suitable mixtures (2-4) for following quantitative method development?*

**Answer:** No, just only suitable for following stability studies based on laboratory recommendation.

---



#### Pytanie nr 6:

*1.4. Ile typów próbek z powyższej tabeli pozostanie do oceny w Etapie II? Zgodnie z GMP powinny to być co najmniej 3 próbki każdego typu, które zostaną przesłane do następnej oceny?*

**Odpowiedź:** Nie jest to określone, liczymy na współpracę z wybranym laboratorium w tym zakresie. Jesteśmy otwarci na dostarczenie odpowiedniej ilości próbek do walidacji.

#### Question no. 6:

*1. 4. How many sample types from table above will be left to Stage II evaluation? Following GMP it should be 3 samples at least of each type to submitted to following evaluation?*

**Answer:** It is not defined, we count on the cooperation with chosen laboratory in this matter. We can also provide other mixtures for this. We are open to provide appropriate amount of samples for the validation.

---

#### Pytanie nr 7:

*II etap: walidacja metody badania polimorfizmu mieszanek modelowych produktu leczniczego techniką XRPD w zakresie specyficzności, limitu detekcji (określonego jako limit pożądanej formy krystalicznej każdej substancji czynnej możliwy do wykrycia zastosowaną techniką) oraz SST.*

*2.1 W przypadku, gdy wybrany zostanie typ próbki od 1 do 9 lub kilka typów, będziemy musieli stworzyć zakres stężeń dla tego typu, ze stężeniem API rosnącym stopniowo - co najmniej 5 stężeń. O ile LEKAM jest zainteresowany wykrywaniem wszystkich trzech API, oznacza to 3 próbki x 3 rodzaje API x 5 stężeń -> 45 próbek co najmniej podczas Etapu II. W przypadku wybrania próbki 10, będzie to podobna liczba próbek. LOQ, LOD, SST itp. zostaną określone na podstawie analizy regresji. - nasze rozumienie zakresu.*

**Odpowiedź:** Należy wziąć pod uwagę, że LOQ nie jest potrzebny, ponieważ rozważany jest test graniczny. Jesteśmy w stanie dostarczyć mieszaniny o różnych stężeniach do oznaczeń LOD.

#### Question no. 7:

*Stage II: validation of the method for testing the polymorphism of model mixtures of a medicinal product by the XRPD technique in terms of specificity, detection limit (defined as the limit of the desired crystalline form of each active substance detectable by the technique used) and SST.*

*2.1 In case the type of the sample from 1 to 9 will be chosen or few types, we will need to create the range of concentrations for this type, with concentration of API rising in steps - at least 5 concentrations. As far as LEKAM interested in the detection of all three API's it means 3 samples x 3 types of API x 5 concentrations -> 45 samples at least during the Stage II. In case the sample 10 will be chosen, it will be similar number of samples. LOQ, LOD, SST etc. will be determined based on regression analysis. - our understanding of scope.*



**Answer:** Please take account that LOQ is not needed as the limit test is considered. We are able to provide mixtures of different concentrations for LOD determinations.

---

**Pytanie nr 8:**

**III etap:** badania mieszanek IM:GB:L 1:1:1 oraz jednej o mniejszym udziale API, wytypowanej w etapie I po 3 i 6 miesiącach przechowywania w warunkach przyspieszonego starzenia (40°C/75% RH).

3.1 2 próbki w czasie 0, 2 próbki w czasie 3m, 2 próbki w czasie 6m. Pytanie - dwie próbki różnego typu czy dwie próbki typu próbki?

**Odpowiedź:**

Punkt czasowy	Ilość próbek IM:GB:L 1:1:1	Ilość próbek o mniejszym stężeniu
0	1	1
3 m.	1	1
6 m.	1	1

**Question no. 8:**

**Stage III:** testing of IM:GB:L 1:1:1 mixture and one with a lower proportion of API, selected in stage I after 3 and 6 months of storage under accelerated ageing conditions (40°C/75% RH).

3.1 2 samples at time 0, 2 samples at time 3m, 2 samples at time 6m. Question - two samples of different type or two samples of sample type?

**Answer:**

Time point	Number of samples IM:GB:L 1:1:1	Number of samples of lower proportion
0	1	1
3 months	1	1
6 months	1	1

**Pytanie nr 9:**

Każda badana próbka leku musi zostać porównana z dyfraktogramami wzorców substancji aktywnych oraz laktozy jednowodnej. Analizę wzorców należy wykonać tylko raz.

3.2 "Porównanie z dyfraktogramem" zwykle oznacza analizę jakościową opartą na pozycjach pików. Czy etap 3 powinien obejmować kwantyfikację jednego lub każdego z polimorfów podczas testów stabilności? Czy też powinien obejmować tylko jakościową kontrolę obecności pików?

**Odpowiedź:** Nie jest potrzebna kwantyfikacja. Jedynym potencjalnym przejściem fazowym, którego się obawiamy, jest krystaliczne -> amorficzne. Wniosek powinien również odnosić się do tego, czy zmiany na dyfraktogramach są obserwowane, czy nie w porównaniu z poprzednimi punktami czasowymi.



### Question no 9:

*Each drug product sample to be tested must be compared with the diffractograms of the active substance standards and lactose monohydrate. The analysis of the standards needs to be performed only once.*

*3.2 "Compared with diffractogram" usually means qualitative analysis based on the peak positions. Should stage 3 include quantification of one? or each? polymorphs during stability testing? Or it should include only qualitative control of peaks presence?*

**Answer:** No quantification is needed. The only potential phase transition which we are afraid is crystalline --> amorphous. The conclusion should also refer whatever changes on diffractograms are observed or not in comparison with previous time points.

---

### Pytanie nr 10:

*Dodatkowe wymagania*

*Proces zarejestrowania dyfraktogramów musi zostać przeprowadzony na aparacie rentgenowskim wyposażonym w detektor i oprogramowanie niezbędne do zapisu i obróbki danych zgodnie z wymaganiami Ph. Eur. 2.9.33.*

*Na każdym z etapów badań powstaną raporty w języku angielskim, które muszą zawierać co najmniej:*

*Po zakończeniu etapu I:*

- *warunki przeprowadzonych pomiarów mieszanek modelowych;*
- *zarejestrowane dyfraktogramy wraz z liczbowymi wartościami kątów  $2\theta$  badanych próbek;*
- *zestawienie porównawcze względem wzorców substancji czynnych i laktozy oraz potwierdzenie tożsamości formy polimorficznej każdej z substancji czynnych;*
- *wnioski dotyczące wyboru mieszanki do badań trwałości.*

*Po etapie II – raport z walidacji metody analitycznej zgodny z wytycznymi ICH Q2.*

*Na etapie III – oddzielne raporty z badań trwałości mieszanek po 3 i 6 miesiącach:*

- *warunki przeprowadzonych pomiarów mieszanek modelowych;*
- *zarejestrowane dyfraktogramy wraz z liczbowymi wartościami kątów  $2\theta$  badanych próbek;*
- *zestawienie porównawcze względem wzorców substancji czynnych i laktozy oraz potwierdzenie tożsamości formy polimorficznej każdej z substancji czynnych;*
- *wnioski dotyczące obserwowanych zmian na dyfraktogramach w porównaniu do badań w poprzednich punktach czasowych.*

*Podwykonawca zobowiązuje się do podpisania:*

- *Umowy o poufności (jeśli nie została uprzednio podpisana);*
- *Zgody na przeprowadzenie ankiety jakościowej (jeśli nie została uprzednio przeprowadzona).*

*zgodnie z terminologią dodatkowych wymagań dla etapu II - badanie dotyczy monitorowania jakościowego i identyfikacji form polimorficznych na podstawie pozycji pików. W takim przypadku LOQ lub LOD nie byłyby używane. Prosimy o wyjaśnienie - być może nie rozumiemy. JAKOŚCIOWA IDENTYFIKACJA czy ILOŚCIOWA IDENTYFIKACJA?*



**Odpowiedź:** Test graniczny (w rozumieniu DL jako limit), który dostarcza nam informacji (jakościowej), czy mamy jakiegokolwiek zmiany podczas stabilności, czy nie. Nie są potrzebne szczegółowe wyniki ilościowe.

### Question no. 11:

#### *Additional requirements*

*At each stage of the research reports in English will be prepared, including at least:*

➤ *After completion of stage I:*

- *test conditions of measured model mixtures;*
- *the diffractograms recorded, together with the numerical values of the  $2\theta$  angles of the samples examined;*
- *comparison with active substances and lactose standards and confirmation of the identity of the polymorphic form of each active substance;*
- *conclusions regarding the choice of the mixture for stability studies.*

➤ *After stage II – analytical method validation report according to ICH Q2 guidelines.*

➤ *At stage III – separate reports for the mixtures after 3 and 6 months:*

- *conditions of the measured model mixtures;*
- *the diffractograms recorded, together with the numerical values of the  $2\theta$  angles of the samples examined;*
- *comparison with active substances and lactose standards and confirmation of the identity of the polymorphic form of each active substance;*
- *conclusions on the observed changes in the diffractograms compared to studies at previous time points.*

*following terminology of Additional requirements for stage II - the study is about qualitative monitoring and identification of polymorphic forms based on peak positions. LOQ or LOD would not be in use if this is the case. Please explain - perhaps we don't understand. QUALITATIVE IDENTIFICATION or QUANTIFICATION ?*

**Answer:** The limit test (as DL understood as limit) which provide us the information (qualitative) that we have any changes during stability or not. No detailed quantitative results are needed.

---

### Pytanie 12:

*Materiały zapewniane przez zleceniodawcę (zleceniobiorcę czy LEKAM? – proszę wskazać):*

- *Dyfraktogramy substancji wzorcowych: maleinianu indakaterolu i bromku glikopironiowego;*
- *Wzorce niezbędne do analiz;*
- *Mieszanki modelowe o wskazanych stężeniach do badań w etapach I i II oraz mieszanki niezbędne do walidacji metody analitycznej.*

**Odpowiedź:** Przez LEKAM



**Question no. 12:**

*Materials provided by the principal (contractor or LEKAM? - please indicate):*

- *Diffraction patterns of the reference substances indacaterol maleate and glycopyrronium bromide;*
- *Reference standards necessary for analyses;*
- *Model mixtures of the indicated concentrations for the tests in stages I and III and mixtures necessary for the validation of the analytical method (stage II).*

**Answer:** By LEKAM

**W związku z pytaniem Oferenta, Zamawiający zdecydował się wydłużyć termin naboru ofert do 19.03.2024r.**

**Following a question from the Bidder, the Contracting Authority has decided to extend the deadline for the call for tenders to 19/03/2024.**