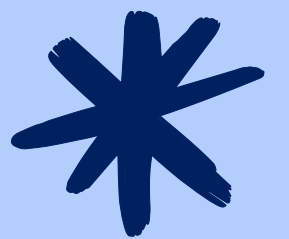
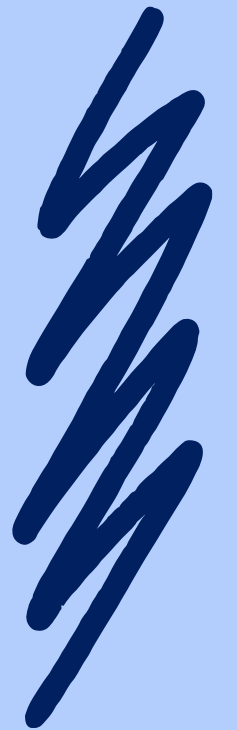
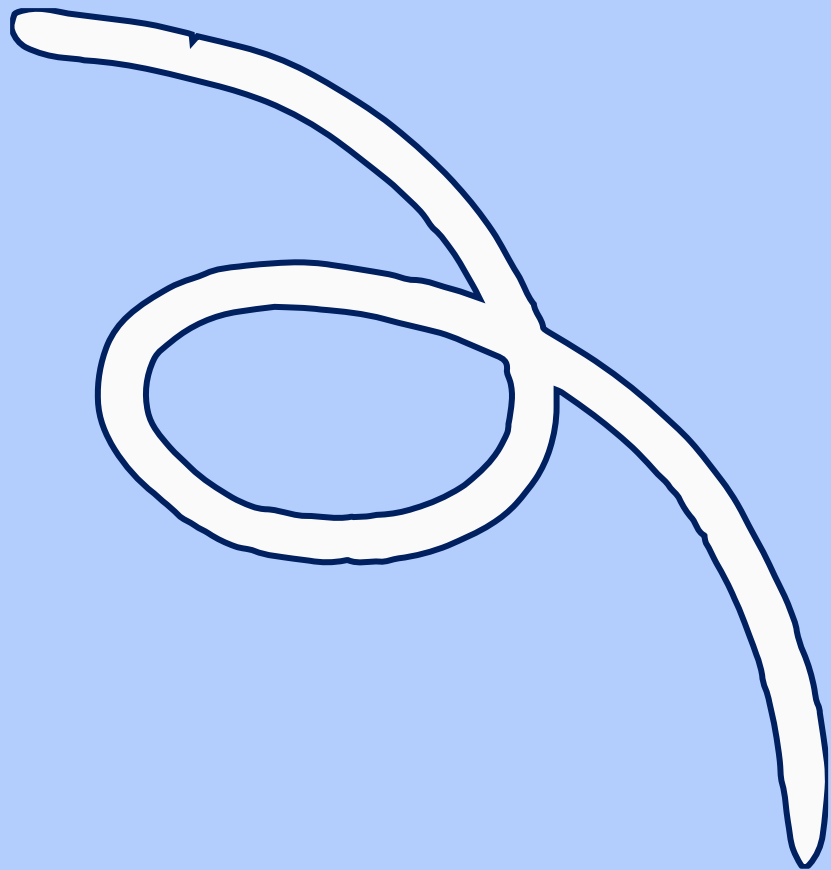


Bioequivalence of drugs



Pharmaceutically equivalent and alternative medicinal products are considered bioequivalent if they have comparable bioavailability when tested under similar experimental conditions.



WHO Technical Report Series, No. 937, 2006, annex 7 :

Two pharmaceutical products are bioequivalent if they are pharmaceutically equivalent and their bioavailability parameters after administration at the same molar dose are similar to the extent that they can be expected to be equally effective.

“Pharmaceutical equivalence” means the equivalence of drug formulations.

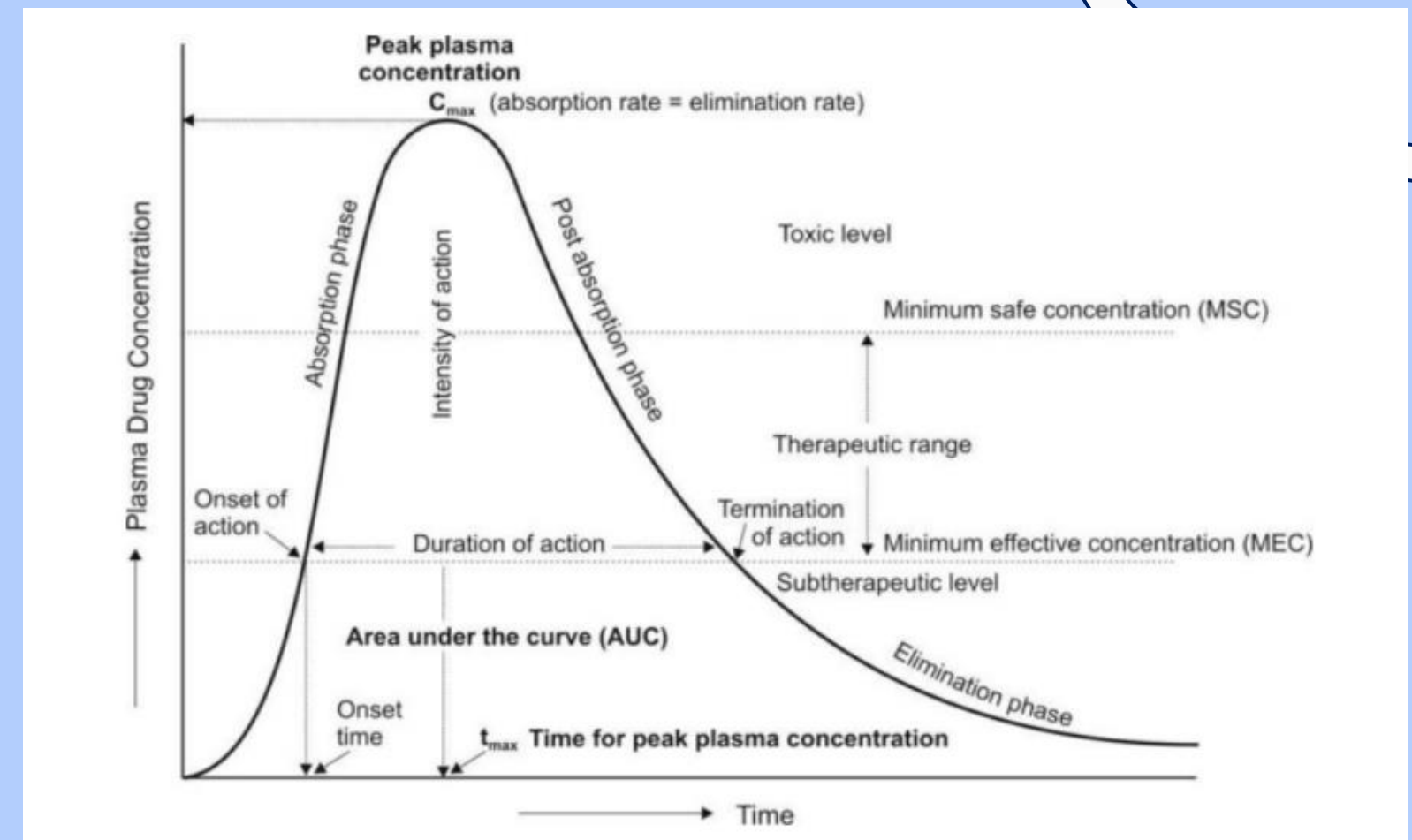
Bioequivalent drugs have the same bioavailability

Methods for assessing the interchangeability of drugs

- In vivo equivalence assessment;
- Comparative pharmacodynamic studies;
- Clinical researches;
- In vitro studies (study of comparative dissolution kinetics).

In vivo equivalence study

- C_{max} of different drugs should show close values and not go beyond the corridor of the minimum effective concentration and the minimum toxic concentration (maximum effective);
- T_{max} and AUC do not differ significantly



In vivo equivalence study

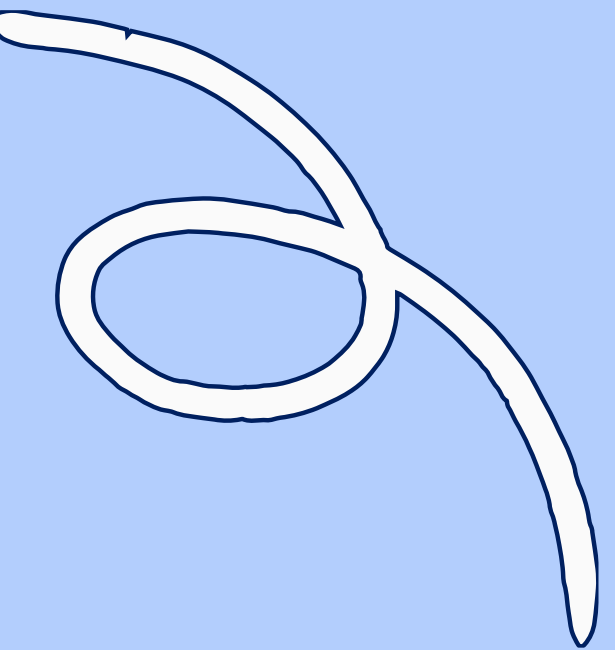
Indicator	Criterion
C_{max}	< ± 15-20 %
T_{max}	
AUC	

Biowaiver



- **Biowaiver** is a procedure in which the interchangeability determination and registration of generic medicines is carried out on the basis of an assessment of their biopharmaceutical properties and in vitro equivalence, as an alternative to in vivo studies.

*FDA and EMA - only for BCS class I drugs;
WHO - for medicines of I, II, III classes of BCS*



Objects are generic drugs in solid dosed dosage forms of immediate release systemic action

Biowaiver procedure



1. it is necessary to determine the biopharmaceutical properties of the active substance and carry out its reliable classification according to the BCS (if there are no literature data, it is necessary to experimentally determine the solubility and permeability);
2. conduct a comparative assessment of the composition of excipients and make sure that they do not affect the motility of the gastrointestinal tract, and other processes that affect the absorption of the active substance;
3. it is necessary to consider the risk of developing adverse drug reactions and data on the therapeutic index of the active substance under study (for substances with a low therapeutic index, the Biowaiver procedure is unacceptable);
4. in vitro equivalence assessment.

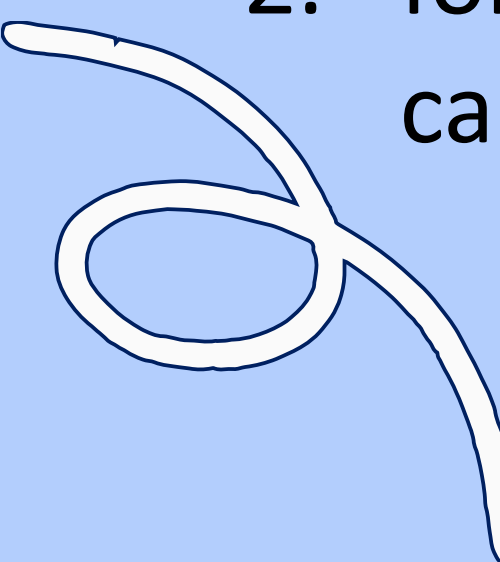


In vitro equivalence assessment. Comparative dissolution kinetics test

comparison of dissolution profiles in media with pH 1.2, 4.5, 6.8 of the study drug and the reference drug

Conditions:

1. the number of time points taken into account must be at least 3 (typical sampling times: 10, 15, 20, 30, 45 minutes, the last sampling time point corresponds to the moment when more than 90% of the active substance goes into solution or the saturation phase of the dissolution process) ;
2. for each time point for each drug, at least 12 parallel determinations are carried out.



In vitro equivalence is assessed by calculating the convergence factor f_2

$$f_2 = 50 * \log \left\{ \left[1 + \left(1 + \frac{1}{n} \right) \sum_{f=1}^{n-1} |R_t - T_t|^2 \right]^{-0.5} * 100 \right\}$$

- n – number of time points (not counting 0);
- R_t – the average value of the release of the pharmaceutical substance from the reference drug at a point in time t , %;
- T_t – the average value of the release of the pharmaceutical substance from the study drug at a point in time t , %

The value of the convergence factor f_2 must be in the range from 50 to 100.

In the case when more than 85% of the drug substance goes into solution from both drugs within 15 minutes, the dissolution kinetics are considered equivalent without mathematical evaluation

Calculation of the difference factor f_1

$$f_1 = \left\{ \frac{\sum_{t=1}^n |R_t - T_t|}{\sum_{t=1}^n R_t} \right\} \times 100\%$$

- n – number of time points (not counting 0);
- R_t – the average value of the release of the pharmaceutical substance from the reference drug at a point in time t , %;
- T_t – the average value of the release of the pharmaceutical substance from the study drug at a point in time t , %

Dissolution profiles are considered equivalent if f_1 is between 0 and 15.

Study of the comparative dissolution kinetics of desloratadine preparations *in vitro* *

Таблица 40 - Количество дезлоратадина (выраженное в %), перешедшего в раствор, из препаратов «Дезлоратадин таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг» (АО «Татхимфармпрепараты», Россия) и «Эриус» (таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг) («Шеринг-Плау Лабо Н.В.», Бельгия) (среда растворения - 0,1 М раствор хлористоводородной кислоты pH 1,2)

№ опыта	Испытуемый препарат			Препарат сравнения		
	Время растворения, минуты					
	5	15	30	5	15	30
1	88,06	102,37	104,04	81,84	104,83	99,35
2	82,47	99,41	102,49	81,09	104,93	100,60
3	82,56	99,03	105,36	83,58	105,10	102,10
4	83,74	102,07	105,29	80,10	100,60	98,94
5	83,79	102,34	106,53	79,85	100,10	99,65
6	85,25	102,51	107,45	78,56	104,34	102,60
7	86,97	100,87	105,23	81,57	104,38	101,87
8	87,14	101,52	102,87	80,91	104,34	101,96
9	86,53	102,97	103,61	79,71	100,58	99,63
10	85,71	101,47	102,36	82,07	101,54	96,28
11	83,10	100,65	101,01	78,41	102,85	100,78
12	84,39	101,49	102,58	77,63	101,96	98,63
Среднее значение	84,98	101,39	104,07	80,44	102,96	100,20
Стандартное отклонение	1,91	1,22	1,92	1,73	1,91	1,82
Коэффициент вариации, %	2,25	1,20	1,85	2,15	1,86	1,82
f_2	Более 85 % лекарственного вещества перешло в раствор из обоих препаратов в течение 15 мин, кинетика растворения эквивалентна без математической оценки					



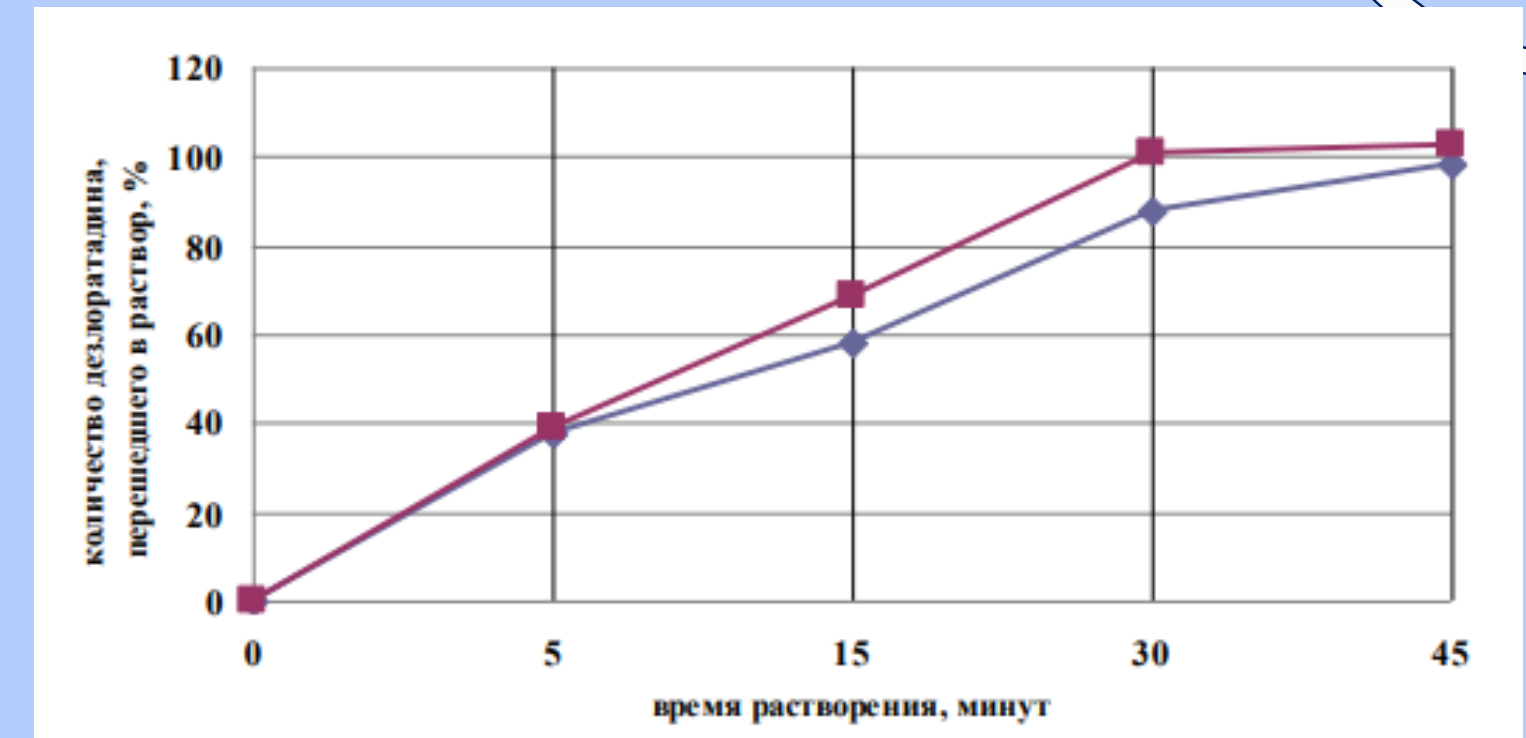
—◆— дезлоратадин табл., пок. п/о 5 мг
 —■— эриус табл., пок. п/о 5 мг

* Лефтерова М.И., дисс. канд. фарм.н., 2017

Study of the comparative dissolution kinetics of desloratadine preparations *in vitro* *

Таблица 41 - Количество дезлоратадина (выраженное в %), перешедшее в раствор из препаратов «Дезлоратадин таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг» (АО «Татхимфармпрепараты», Россия) и «Эриус» (таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг) («Шеринг-Плау Лабо Н.В.», Бельгия) (среда растворения - ацетатный буферный раствор рН 4,5)

№ опыта	Испытуемый препарат				Препарат сравнения			
	Время растворения, минуты							
	5	15	30	45	5	15	30	45
1	39,28	55,45	86,89	99,85	36,26	70,65	99,65	100,66
2	35,44	58,44	85,45	97,43	40,38	69,85	98,74	100,54
3	37,36	59,85	89,63	97,25	39,85	68,45	98,25	101,65
4	37,89	56,87	87,45	98,74	38,54	66,87	99,65	100,57
5	36,54	59,63	86,54	99,41	40,12	65,23	99,65	100,45
6	35,68	58,45	87,89	99,63	41,78	66,87	104,62	105,78
7	35,87	57,68	88,12	95,78	37,85	68,98	101,45	103,87
8	38,96	59,52	89,63	96,58	38,52	69,23	99,68	101,47
9	38,47	60,01	87,89	98,54	39,87	70,01	100,89	103,89
10	39,65	55,48	89,63	99,85	39,65	70,54	101,45	104,87
11	40,01	55,69	88,45	98,41	40,56	69,85	100,74	102,63
12	39,68	58,87	87,65	98,07	37,21	70,87	101,96	104,87
Среднее значение	37,90	57,99	87,93	98,29	39,22	68,95	100,56	102,60
Стандартное отклонение	1,69	1,74	1,30	1,32	1,57	1,78	1,71	1,97
Коэффициент вариации, %	4,45	2,99	1,47	1,35	4,00	2,57	1,70	1,92
f_2	52,99							



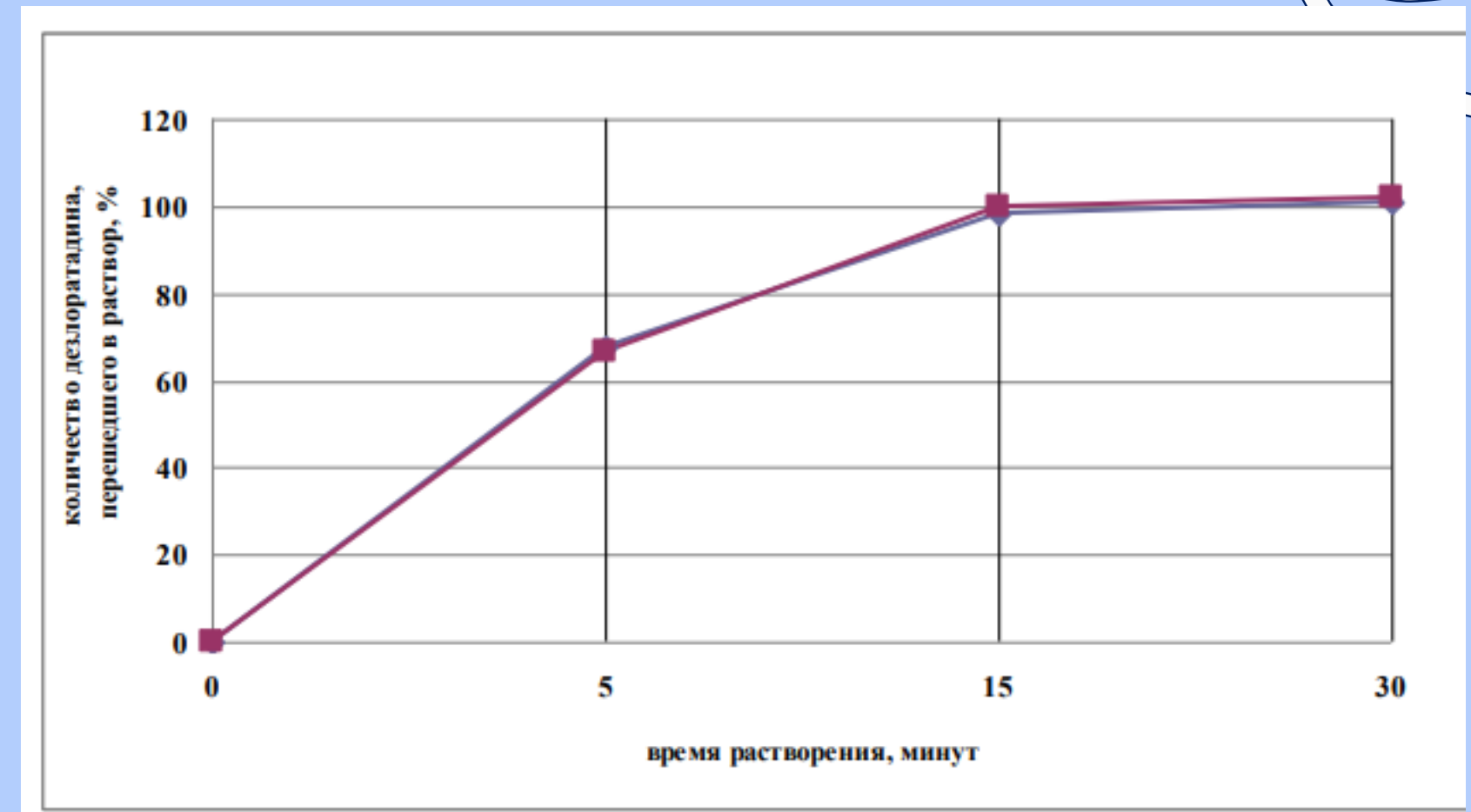
◆ дезлоратадин табл., покр. п/о 5 мг
■ эриус табл., покр. п/о 5 мг

* Лефтерова М.И., дисс. канд. фарм.н., 2017

Study of the comparative dissolution kinetics of desloratadine preparations *in vitro* *

Таблица 42 - Количество дезлоратадина (выраженное в %), перешедшее в раствор из препаратов «Дезлоратадин таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг» (АО «Татхимфармпрепараты», Россия) и «Эриус» (таблетки, покрытые пленочной оболочкой 5 мг) («Шеринг-Плау Лабо Н.В.», Бельгия) (среда растворения - фосфатный буферный раствор pH 6,8)

№ опыта	Испытуемый препарат			Препарат сравнения		
	Время растворения, минуты					
	5	15	30	5	15	30
1	65,23	96,58	100,58	65,87	101,89	103,54
2	66,89	98,83	99,63	68,73	99,91	100,89
3	65,47	96,44	98,57	68,54	97,85	101,87
4	69,56	100,22	101,54	67,85	96,87	100,36
5	67,85	100,45	101,14	65,23	97,45	99,65
6	67,45	98,65	100,69	66,89	99,87	104,52
7	69,27	99,63	102,74	67,48	99,68	103,87
8	69,08	96,58	100,57	69,52	99,47	99,68
9	67,85	97,85	99,63	62,58	98,63	100,89
10	66,23	97,36	99,89	65,96	101,54	103,52
11	68,54	98,14	100,87	64,87	102,85	104,65
12	68,95	100,54	102,96	65,89	101,96	102,45
Среднее значение	67,70	98,44	100,73	66,62	99,83	102,16
Стандартное отклонение	1,48	1,53	1,27	1,95	1,93	1,85
Коэффициент вариации, %	2,19	1,55	1,26	2,92	1,95	1,81
f_2	Более 85 % лекарственного вещества перешло в раствор из обоих препаратов в течение 15 мин, кинетика растворения эквивалентна без математической оценки					

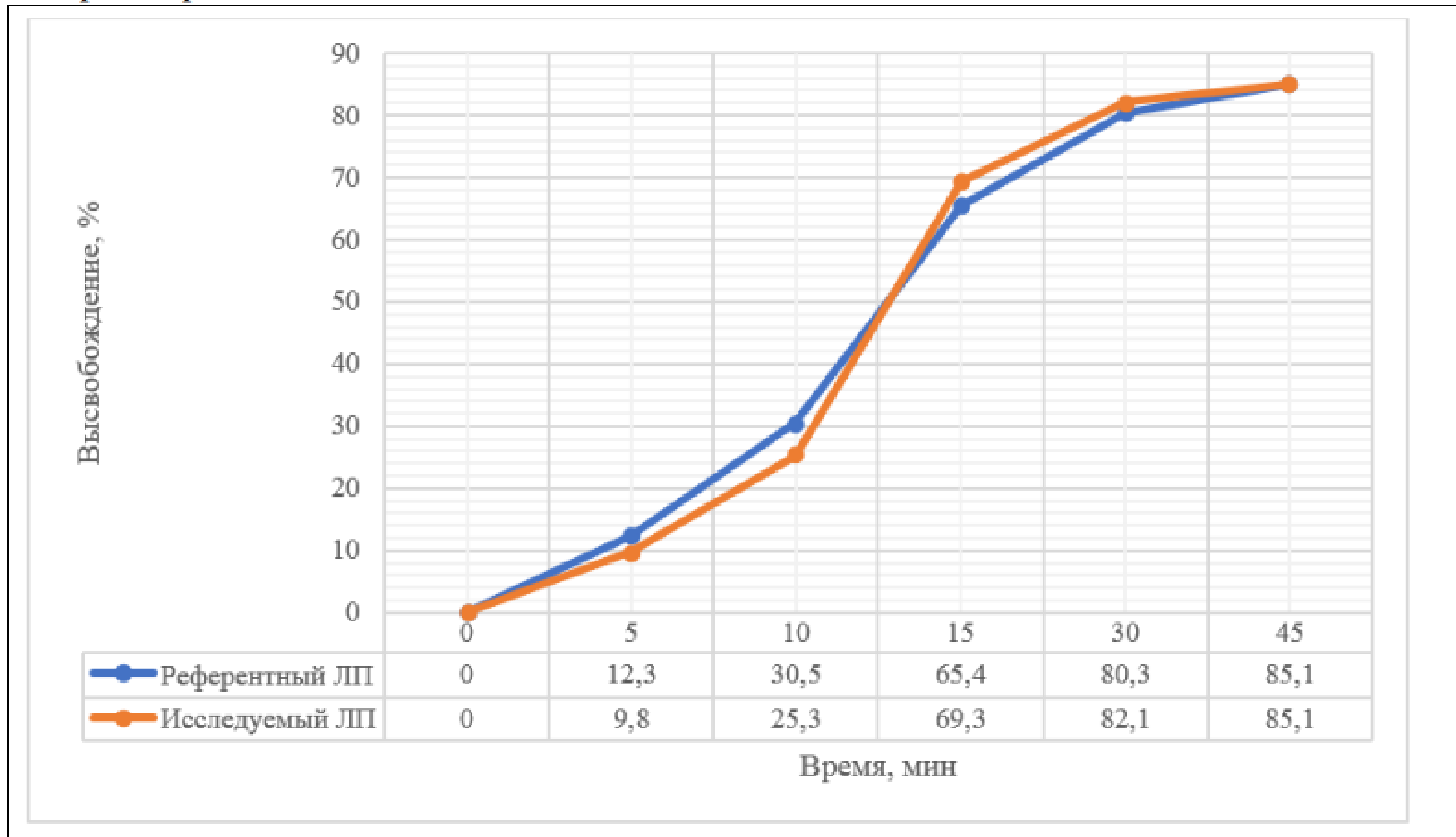


—●— дезлоратадин табл., покр. п/о 5 мг
—■— эриус табл., покр. п/о 5 мг

* Лефтерова М.И., дисс. канд. фарм.н., 2017

Task. Calculate the convergence factor and conclude that the dissolution profiles are comparable

6. Вычислите фактор сходимости и сделайте заключение о сопоставимости профилей растворения:



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

Profiles are considered equivalent if f_2 is in the range from 50 to 100. If more than 85% of the API goes into solution in 15 minutes, the results are considered equivalent without further mathematical evaluation.

$$\begin{aligned}
 f_2 &= 50 \cdot \lg \left(\frac{100}{\sqrt{1 + \frac{(12,3 - 9,8)^2 + (30,5 - 25,3)^2 + (65,4 - 69,3)^2 + (80,3 - 82,1)^2 + (85,1 - 85,1)^2}{5}}} \right) \\
 &= 73,62
 \end{aligned}$$