

## STUDIJE BIOEKVIVALENCIJE

Mihajlo B Jakovljević i Slobodan M Janković

Razvojem farmaceutske tehnologije i pojavom različitih oblika i načina primene poznatih aktivnih supstanci dobila su na značaju ispitivanja bioekvivalencije lekovitih preparata. Ovim preglednim člankom želimo da naglasimo neke aspekte studije bioekvivalencije između originalnih i generičkih lekovitih preparata, in vitro i in vivo. Smatramo relevantnim uvid u slučajeve negativne bioekvivalencije preparata na tržištu iz bliske prošlosti i u ozbiljne posledice izazvane njihovom primenom. *Acta Medica Medianae* 2006; 45(3):50-55.

**Ključne reči:** bioekvivalencija, generički lek, originalni lek, lekoviti preparat, farmaceutska tehnologija

Katedra za kliničku i eksperimentalnu farmakologiju  
Medicinskog fakulteta u Kragujevcu

*Kontakt:* Mihajlo B Jakovljević  
Katedra za kliničku i eksperimentalnu farmakologiju  
Medicinskog fakulteta  
Svetozara Markovića 69  
34 000 Kragujevac, Srbija  
Tel.: 064 295 25 18  
E-mail: mihajlo23@yahoo.com

## Uvod

Farmaceutska industrija je u proteklih nekoliko decenija razvila veliki broj lekovitih preparata koji su na različite načine prilagođeni potrebama bolesnika. Često, istu lekovitu supstancu nalazimo na tržištu u više lekovitih oblika. Da bi razni oblici bili smatrani međusobno zamenjivim u području indikacije, moraju da se ispune određeni uslovi. Zajednički krajnji cilj je terapijska ekvivalentnost preparata. Ona podrazumeva da dva ista lekovita oblika po definiciji, ali poreklom od različitih proizvođača, daju isti klinički ishod.

Terapijsku ekvivalenciju je ponekad teško izmeriti i dokazati u kliničkim uslovima. Zato pribegavamo definisanju biološke ekvivalencije preparata.

Bioekvivalenciju definišemo kao odsustvo značajne razlike u brzini i stepenu, u kome aktivna supstanca iz farmaceutskih ekvivalenata ili alternativa dospeva na mesto delovanja, kada se ekvivalenti ili alternative primene u istoj dozi i pod istim uslovima u okviru odgovarajuće dizajnirane studije (1).

Jedna od najčešćih situacija kada se zahteva izvođenje studija bioekvivalencije je poređenje originalnog sa generičkim lekovima koji se pojavljuju po isteku perioda patentne zaštite. Generički lek je kopija originalnog leka koja se

može proizvoditi i registrovati kada istekne patent koji je štiti originalni lek. Kada patent istekne, onaj ko može obezbediti odgovarajuće uslove može proizvoditi kopiju takvog leka.

Generički preparat treba da ispuni sledeće uslove: 1. generički lek mora imati iste aktivne sastojke, isti oblik, isti put primene i istu pojedinačnu dozu kao originalni lek; 2. proizvođač mora dokazati da je generički lek bioekvivalentan sa originalnim, tj. da on otpušta u krv bolesnika istu količinu aktivne supstance kao i originalni lek, i to za isto vreme; 3. pakovanje i označavanje generičkog leka mora biti isto kao kod originalnog leka; 4. proizvođač mora dokumentovati hemijski sastav generičkog leka, proces proizvodnje i mehanizme kontrole kvaliteta; 5. i sirovina i gotov proizvod moraju ispuniti uslove koje traži farmakopeja SAD; 6. mora se dokazati stabilnost proizvoda sve do kraja roka upotrebe i 7. proizvođač mora imati zvanično uverenje o usklađenosti sa Dobrom Proizvođačkom Praksom.

S druge strane, većina agencija za lekove dozvoljava izvesna odstupanja generika od originala, koja mogu biti značajna za njegovu efikasnost i bezbednost: u postojanju ili odsustvu ureza na tabletama, u mehanizmu otpuštanja aktivne supstance, u konstituensima, u roku trajanja i u uslovima čuvanja (2).

Efikasnost i bezbednost originalnih lekova se utvrđuje kontrolisanim kliničkim studijama, dok generički preparati ne prolaze takvu proceduru pre izlaska na tržište. Zato uvek postoji određen stepen nesigurnosti u efikasnost i bezbednost generičkih preparata, posebno u one čija je aktivna supstanca sa uskom terapijskom širinom ili sa ozbiljnim neželjenim dejstvima na koje može uticati izrada samih preparata.

Pažnja koju regulatorna tela poklanjaju upravo standardima u izvođenju studija bioekvi-

valencije i kriterijuma bioekvivalencije među po-  
ređenim formama istog leka potiče od sledećeg:  
lekar koji propisuje lekove i donosi kliničku od-  
luku o izboru terapije kao i farmaceut koji izra-  
đuje i izdaje lek, smatraju se odgovornima da bo-  
lesnik – korisnik usluga dobije optimalnu  
«vrednost za novac», odnosno najbolji raspoloživi  
kompromis između efikasnosti, bezbednosti i ce-  
ne savremene terapije neke bolesti ili stanja.

Činjenica je da u cilju boljeg pristupa leče-  
nju, optimalne isporuke doze i komfora koriš-  
ćenja, farmaceutska industrija plasira na tržište  
svake godine rastući broj novih tehnoloških formi  
izrada i primene poznatih lekovitih supstanci.  
Mnoge od njih su međusobno, kao i u odnosu na  
generičke srodničke, pokazale značajna odstupanja  
upravo u farmakokinetičkom ponašanju *in vivo*.  
Zato, dakle, moramo biti sigurni u među-  
sobnu zamenjivost različitih preparata. Jedini  
način da to saznamo, zasnovan na dokazima,  
jesu studije bioekvivalencije najpre *in vitro* a  
zatim *in vivo*. Reći ćemo nešto bliže o svrsi i  
optimalnom dizajnu ovakvih ispitivanja.

### Ispitivanja *in vitro*

*In vitro* ispitivanja kinetike oslobađanja le-  
kovitih supstanci iz farmaceutskih formulacija vr-  
še se pomoću laboratorijskih modela. Kada su u  
pitanju čvrsti lekoviti oblici namenjeni oralnoj  
primeni ispituju se:

- brzina raspadanja,
- brzina rastvaranja i
- brzina apsorpcije.

Raspadanje čvrstog oralnog preparata pred-  
stavlja **fizički proces** kojim se tableta razgrađuje  
do finih čestica. Taj proces se može pratiti  
vizuelno i karakteriše fizički integritet tablete.

**Testovi dezintegracije ili raspadanja *in vitro***  
služe nam da pretpostavimo tempo i potpu-  
nost degranulacije tablete a zatim deagregacije  
granula na sitnije čestice u uslovima *in vivo*.  
Postoji nekoliko standardizovanih testova raspa-  
danja čvrstih lekovitih oblika namenjenih oralnoj  
primeni koji se neznatno razlikuju od jedne do  
druge nacionalne farmakopeje. Svi oni mere  
vreme koje je potrebno da se, pod zadatim  
uslovima (medijum, odnosno rastvarač, tempera-  
tura, pH, pritisak i strujanje tečnosti), tableta  
potpuno raspadne do nevidljivih čestica koje pri  
tom prolaze kroz određena sita. Očekivano vreme  
varira zavisno od tipa i namene tablete i kreće se  
od 3 min za lingvaletu preko 30 min za obične  
tablete do 2 sata za film tablete. Danas se proces  
automatizovano obavlja u fabričkim testerima  
definisanim postupkom. Njime se mogu porediti  
kako međusobne razlike u brzini raspadanja  
tableta različitih proizvođača tako i homogenost  
svojstva raspadljivosti unutar serije istog proiz-  
voda (3).

Rastvaranje je **hemijski proces** stvaranja  
homogene smeše aktivnog jedinjenja i rastvarača  
na molekularnom nivou. Rastvaranje se prati he-  
mijskom analizom i meri približnim vremenom  
koje je potrebno za potpuno rastvaranje leka pod  
određenim uslovima.

Kako je preduslov da lek stupi u proces  
apsorpcije, odnosno prolazak kroz biološke mem-  
brane, da bude u rastvorenom stanju, **testovi  
rastvaranja** imaju naročit značaj. Raspoložemo  
različitim metodama za *in vitro* ispitivanje brzine  
rastvaranja zavisno od zastupljene hidrodinamike  
i tipa aparature. Oni mogu biti sa prisilnim ili  
prirodnim strujanjem, međutim, većini je zajedničko  
da imaju jednu komoru u kojoj se nalazi čvrsti  
lekoviti oblik potopljen u rastvaraču i jedan  
pokretni deo ili mešalicu koja izaziva kretanje  
rastvarača oko leka. Merenjem koncentracije u  
realnom vremenu stiže se uvid u brzinu rastva-  
ranja.

Na primeru aparature sa protočnom ćelijom  
opisaćemo jedan od standardnih testova rastvor-  
ljivosti. Na dno ćelije konusnog oblika, otvorene  
na oba kraja, postavlja se nekoliko redova  
staklenih perli prečnika oko 1 mm. Pojedinačni  
dozirani lekoviti preparat postavlja se na gornju  
površinu ili unutar staklenih perli. Zatim se iznad  
perli postavlja sistem filtera. Medijum, za ras-  
tvaranje (voda ili artefijalni biološki fluid) se  
zagreva na temperaturi 37+/-0.5°C. Putem pumpe  
on se uvodi kroz dno ćelije kontrolisanom  
brzinom. Protok je konstantan, pri tome može biti  
otvoren (stalan dotok nove količine svežeg ras-  
tvarača) ili zatvoren sistem cirkulacije (recirkuliše  
postojeća količina rastvarača). Uzorkovanje se  
vrši u propisanim intervalima ili kontinuirano, iz  
sredine visine ćelije. Uzeti uzorci se filtriraju i  
analiziraju i količina aktivnog sastojka koja se  
rastvorila u medijumu za rastvaranje posle propi-  
sanog vremena izražava se kao procenat od de-  
klarisanog sadržaja. Danas su, naravno, u upo-  
trebi komercijalni aparati koji izvode merenja br-  
zine rastvaranja automatski (3).

Konačno, završna faza *in vitro* grupe tes-  
tova bioekvivalencije su **testovi apsorpcije**. Po-  
seban problem predstavlja izrada veštačkih  
membranskih modela za ispitivanje apsorpcije.  
Pri tome, artefijalne membrane moraju svojim  
permeabilitetom da što više liče na biološke  
membrane sačinjene od dvoslojnog lipidnog  
matriksa sa mestimično uronjenim proteinskim  
kanalima različite namene. Jedan od najpopu-  
larnijih membranskih modela namenjen *in vitro*  
testiranju apsorpcije peroralnih lekovitih oblika je  
Stricker-ov difuzioni model. On sadrži komoru  
podeljenu lipidnom membranom na dva dela.  
Jedan predstavlja gastrointestinalni trakt i spojen  
je sa rezervoarom u kome se nalazi veštački že-  
ludačni ili crevni sok. Drugi deo komore pred-  
stavlja biofaznu i povezan je sa posudom u kojoj  
je veštačka plazma. Potom se prati prelazak leko-  
vite supstance iz vodene preko lipofilne u vodenu  
faznu. Lipofilna faza ili membrana ne bi smela u  
dužem periodu propuštati H<sup>+</sup> i OH<sup>-</sup> jone kao ni  
zadržavati lekovitu supstancu. Merenjem i pore-  
đenjem koncentracija leka sa dve strane mem-  
brane stiže se uvid u brzinu i obim apsorpcije u  
*in vitro* simuliranim uslovima (3).

*In vitro* testovi su koristan i neophodan  
uslov za *in vivo* testove, međutim, svi oni, bez  
obzira na kompleksnost metode i sofisticiranost  
aparata, teško uspevaju predvideti ponašanje

testiranog preparata u promenljivim fiziološkim uslovima u živom organizmu.

### Ispitivanja *in vivo*

Cilj *in vivo* testiranja svojstava datog preparata je određivanje obima i brzine pristizanja aktivne supstance u sistemski krvotok sa mesta primene.

Istraživanje počinje pilot studijom u cilju ovladavanja metodologijom istraživanja i izbora veličine reprezentativnog uzorka populacije. Cross-over, odnosno izmena upotrebljivane formulacije među grupama, uvodi se da bi se smanjio uticaj demografske heterogenosti i fiziološke varijabilnosti unutar grupe na dobijene nalaze. Preporučuje se takva polna, starosna i etnička struktura uzorka da verno odražava ciljnu populaciju kojoj su dati preparati namenjeni. Posmatračemo klasičan primer poređenja čvrstih lekovitih oblika za oralnu primenu.

Oproban stari preparat je uzet kao **referentni** a svojstva novog se ispituju kao **test**. Obavezno **gladovanje** u trajanju od minimalno 8 časova pre uzimanja doze omogućava nam da umanjimo uticaj hrane na kinetiku u fazi apsorpcije. Ako studija podrazumeva ispitivanje mogućih interakcija sastojaka ishrane i aktivne supstance onda se uvode kontrolisani obroci.

Najveći broj studija prati dinamiku promene koncentracije leka u serumu u funkciji vremena (**terapijski monitoring**) posle jedne doze leka. Pretpostavlja se da serumska koncentracija verno odražava koncentraciju leka u ciljnom tkivu u blizini receptora i da je direktno proporcionalna očekivanim farmakodinamskim efektima leka. Manji broj podrazumeva praćenje multiplog doziranja, kada je lekovita supstanca u ravnotežnom stanju, odnosno, brzina apsorpcije je izjednačena sa brzinom eliminacije leka iz organizma.

Izbor zdravih dobrovoljaca obično muških, ređe oba pola, daje nam osnovu za pretpostavke o kinetičkom profilu posmatrane formulacije leka kod zdravih osoba.

Lek se obično unosi per os sa oko 240 ml vode. Jačina primenjene doze u studiji je bitna, naime rade se poređenja definisane doze aktivnog jedinjenja u različitim preparatima, jer porastom doze mogu se značajno menjati kinetički parametri. Obično se bira najveća jedinična doza leka u opticaju na tržištu. **Period «ispiranja»**, odnosno eliminacije leka iz organizma - čekanje od minimalno 5 poluživota leka u krvi je poželjno pre ponovnog testiranja. Sastav testa i referentnog proizvoda se ne bi smeo razlikovati u smislu sadržaja leka više od 5%. Ekscipijensi bi trebalo biti identifikovani i kvantitativno upoređeni. Bolesnicima se između faza ispitivanja dozvoljava da piju vodu u željenim količinama osim sat pre i posle primene leka. Podrazumeva se apstinencija od alkohola 24 sata pre početka i tokom studije sve do poslednjeg uzimanja periferne krvi subjekta. Retko, moguće je da se merenja zasnivaju na određivanju metabolita leka u urinu indirektno. Optimalan broj uzorkovanja krvi je **12 – 18** po bolesniku, uključujući jedan pre doze. Zatim, uzorkovanje se nastavlja tokom tri ili više

vremena poluživota leka u organizmu. Tačni intervali uzimanja krvi zavise od prirode samog leka i njegovog oblika. Poseban problem sa oralnom primenom predstavlja pojava povraćanja koja, ukoliko se pojavi pre i u toku  $2T_{max}$ , predstavlja kriterijum za eliminaciju subjekta iz studije.

Ekstrapolacijom rezultata dobijamo grafik krive koncentracija – vreme. Sa grafika izračunavamo:

- **C<sub>max</sub>** ili pik koncentracije,
- **AUC** (area under curve) ili površinu ispod krive koja odražava ukupno isporučenu količinu leka,
- **T<sub>max</sub>**, što predstavlja vreme od uzimanja doze do postizanja pika.

Dobijeni profil leka zavisi od više faktora koji su dati počev od najznačajnijih:

1. hemijska priroda samog leka,
2. demografske karakteristike ispitivanih bolesnika
3. farmaceutsko – tehnološki faktori,
4. uticaj osnovne bolesti,
5. prisustvo komorbiditetnih stanja.

U kontekstu interpretacije rezultata, novi lekoviti oblik treba da pokaže farmakokinetiku i biološku raspoloživost približnu oprobanoj preparatu istog leka, uzetom kao standard u granicama od **80%** do **125%** za zadati interval poverenja od **90%**. To u praksi znači da se srednje vrednosti parametara poređenih preparata mogu razlikovati najviše **3-7%**. Preporučuje se isto tako i logaritamska transformacija rezultata pre statističke obrade. Statističke obrade rezultata merenja (AUC, C<sub>max</sub>, T<sub>max</sub>) trebalo bi da sadrže određivanje geometrijske sredine, aritmetičke sredine, količnik dveju srednjih vrednosti i intervale poverenja ne bi trebalo zaokruživati (4).

Osnovna prednost klasične kliničke studije bioekvivalencije *in vivo* (dve formulacije, dva perioda praćenja, dve grupe, prisutan cross over, randomizacija) jesu strogo kontrolisani uslovi, što pruža visok nivo dokaza, odnosno pouzdanost u zaključivanju.

Međutim, neke nekonvencionalne studije otkrivaju aspekte problema ekvivalencije lekovitih oblika koje je nemoguće sagledati u konvencionalno dizajniranoj studiji.

Ti aspekti mogu biti: 1. interakcije sastojaka ishrane i lekova, 2. osnovni lek versus njegovi metaboliti, 3. potentni enantiomer versus racematska smeša, 4. lekoviti oblici sa više aktivnih principa, 5. lekovi sa dugim poluživotom u plazmi, 6. oralna primena preparata namenjenih lokalnom delovanju na sluzokožu gastro-intestinalnog trakta i 7. primena lekova uske terapijske širine.

Posebna prednost je izbor subjekata iz grupe bolesnika obolelih od stanja iz područja indikacije za primenu posmatranog leka. Poznato je da mnoge bolesti, uključujući i one koje ne utiču značajno na opšti metabolizam, menjaju kretanje leka u organizmu a ponekad i samu dostupnost i broj receptora. Samim tim, otvaraju nam se vrata za uvid u uticaj bolesti na kinetiku i mogućnost prilagođavanja i optimizaciju puta primene i doznog režima (5).

Druga stvar, ne manje bitna, je činjenica da su u *in vivo* istraživanjima biološke ekviva-

lentnosti lekova, pojedini autori izabrali da sistematski prate terapijsku efikasnost u smislu kontrole simptoma ili same bolesti. Te studije nam takođe služe za sticanje saznanja o bezbednosti, odnosno profilu i izraženosti neželjenih dejstava datog preparata.

U tom smislu možemo govoriti i o **terapijskoj ekvivalenciji** različitih lekovitih oblika istog leka, pri istoj jačini doze ali različitim putevima primene.

Međutim, moramo napomenuti da medicinski kriterijumi kontrole simptoma ili ponekad kauzalnog lečenja same bolesti, mada merljivi, ne mogu se uvek dovesti u direktnu vezu sa nivoima slobodne frakcije leka u krvi. Nekad je taj odnos složen i nepredvidiv ali se obično može prepoznati terapijski opseg, odnosno terapijska širina primene leka.

### Negativni primeri – nedovoljna bioekvivalencija

U bliskoj prošlosti, prepoznato je više slučajeva generičkih preparata koji su posle izlaska na tržište pokazali nedovoljnu sličnost sa originalnim preparatima, sa određenim posledicama za bolesnike koji su ih uzimali.

Dobar primer negativnih rezultata nekonvencionalnih studija bioekvivalencije dolazi iz Indije 2002. Jedna studija slučaja ukazala je na neekvivalentnost generičke i zaštićene forme valproat -Na, jednog od najefikasnijih antiepileptika širokog spektra dejstava. Ovo ispitivanje u Indiji je sprovedeno na svega dva bolesnika obolela od teške forme bolesti, praćena tokom više meseci, pri čemu su merenja u sklopu monitoringa leka obavljena FPI metodom (fluorescentni polarizacioni imunoesej) (6).

Meksička studija poredjenja tri generičke forme paracetamola sa američkim originalom, urađena najpre *in vivo* a zatim *in vitro*, pokazala je da se zbog usporenog rastvaranja, samo jedan preparat pokazao ekvivalentnim originalu (7).

U studiji Reiffel-a i Kowey-a otkrivena su 32 bolesnika koja su ponovo dobila aritmije posle prelaska sa originalnog preparata amjodaronu na generički. Tri slučaja su se završila smrtno (8).

U Izraelskoj studiji na 975 bolesnika koji su prešli sa originalnog na generički varfarin primećeno je smanjenje INR-a za 4.2% uz istovremeno povećanje doze varfarina za 26.5%! Pažljivom analizom slučajeva otklonjena je sumnja na bilo koji dodatni faktor koji bi mogao uticati na efikasnost generičkog varfarina. Zaključak studije je smanjena bioiskoristljivost generičkog varfarina (9).

Slučaj bolesnice iz Japana, kojoj se dobro kontrolisana trombocitopenija pogoršala promenom preparata prednizolona, bio je povod za *in vitro* testiranje brzine rastvaranja. To je pokazalo da je u uslovima povišenog pH iznad 4, želudačnog soka, oslobađanje leka iz alternativnog preparata nedovoljno brzo (preko limita od 15% u odnosu na original) i samim tim, oni nisu bili međusobno ekvivalentni i zamenljivi (10).

Triptofan se koristio u psihijatriji kao dopunsko terapijsko sredstvo kod bolesnika sa opsesivno-kompulzivnim poremećajem koji nisu

reagovali na SSRI. Kada se 1990. na tržištu SAD pojavio generički preparat triptofana firme Showa Denko iz Japana, došlo je do epidemije sindroma eozinofilija-mialgija. Umrlo je 36 osoba, a veliki broj je ostao sa trajnim neurološkim sekvelama. Uzrok sindroma su bile nečistoće u generičkom preparatu! Proizvođač Showa Denko je triptofan proizvodio jeftinijim procesom, koji je stvarao dosta nečistoća (11).

Randomizirano cross-over ispitivanje bioekvivalencije generičkih formi zidovudina, lamivudina i nevirapina na HIV negativnim indijskim ženama dalo je interesantan nalaz u slučaju zidovudina. Cmax je bio u opsegu od 0.70 do 1.46. u odnosu na referentni original što je daleko izvan granica datih preporukama FDA (0.80-1.25) ali, budući da je AUC bio u dozvoljenim granicama, pretpostavlja se da bioekvivalencija ne bi trebalo da bude dovedena u pitanje (12).

Grupa nemačkih autora je tražila korelaciju *in vitro* nalaza o brzini oslobađanja nifedipina sa *in vivo* nalazima o bioekvivalenciji nifedipina za dve različite serije leka.

Interesantno je da je lek iz prve serije imao presporo oslobađanje *in vitro* ali se pokazao ekvivalentnim *in vivo*. Autori su sugerisali da *in vitro* nalazi ne treba uvek da budu kriterijum isključivanja preparata iz dalje procedure utvrđivanja ekvivalencije. U drugoj seriji je korelacija bila direktna – lek se i *in vitro* i *in vivo* pokazao neekvivalentnim sa referentnim preparatom (13).

Pre nekoliko godina, u Kanadi, psihijatri su primetili pogoršanje kod bolesnika koji su prethodno bili sasvim dobro na Prozac-u, a zatim su prešli na generički preparat fluoksetina. Sada se isto dešava u SAD, gde je patent Prozac-a istekao 2002. godine (14).

Navešćemo još jedan interesantan primer gde su *in vitro* testovi negativnim nalazom razotkrili uzroke neekvivalentnosti generičkih preparata u odnosu na originalni *in vivo*. Naime, Epstein et al. ispitivali su raspadljivost 13 generika leka iz grupe bifosfonata, alendronata u odnosu na originalni lek Fosamax, 2003., koristeći standardni test dezintegracije farmakopeje SAD i otkrili izuzetno nepovoljne osobine generičkih preparata. Devet preparata se raspalo 2 do 10 puta brže od Fosamaksa, a 4 preparata su se raspadala 5 puta sporije od Fosamaksa. Pri tom je jedan od generičkih preparata pokazao i ekstremnu varijabilnost u raspadanju između tableta iste serije – petostruku razliku u brzini (15).

### Zaključci

Suština potrebe za ispitivanjem ekvivalencije različitih farmaceutskih formulacija iste aktivne supstance leži koliko u medicinskim toliko i u ekonomskim razlozima. Evidentan je trend rastućeg opterećenja nacionalnih budžeta troškovima zdravstvene zaštite iz godine u godinu. Veliki deo, između 15% i 25% ukupnih sredstava namenjenih zdravstvu, direktni su troškovi nabavke i primene lekova kao sanacije neželjenih dejstava izazvanih lekovima. Favorizovanje upotrebe generičkih oblika lekova umesto originalnih bio je odgovor na rastuće troškove farmakoterapije u

zdravstvu. Vrlo brzo se pokazalo da nisu svi generici bili proizvedeni pod uslovima Dobre Proizvođačke Prakse i da u praksi, neki od njih, nisu bili terapijski zamjenjivi sa svojim savršenijim srodnicima.

Farmaceutska industrija, s druge strane, kao jedna od tehnološki najekspanzivnijih i najprofitabilnijih industrija našeg vremena, pružala je sve veći broj farmaceutskih alternativa namenjenih različitim putevima primene poznatih lekovitih supstanci. Pokazalo se potom, da problem sa primenom istog leka, u istoj molarnoj dozi ali različitim načinom primene u različitim tehnološkim oblicima, ne podrazumeva uvek onaj očekivani nivo terapijske efikasnosti i bezbednosti kao oprobani, stariji preparat leka uzet kao standardni.

Tako su regulatorna tela, da bi pomogla farmaceutima u informisanom donošenju odluka o međusobnoj zamjenljivosti preparata, uvela stu-

dije komparativne bioraspoloživosti i bioekvivalencije najpre *in vitro* a zatim i *in vivo*, kao uslov u proceduri registracije novih preparata na tržištu.

Možemo zaključiti da će se verovatno trend porasta broja raspoloživih oblika primene poznatih lekovitih supstanci nastaviti i da će se oni usavršavati. Međutim, koliko god se jedan farmaceutski oblik dobro pokazao u *in vitro* testiranjima, kompleksnost i nepredvidljivost njegovog ponašanja u *in vivo* uslovima ostavlja studije na zdravim dobrovoljcima i bolesnicima kao zlatni standard za konačan sud o ekvivalentnosti novog u odnosu na stariji, referentni preparat.

Na vremenu koje dolazi ostaje da pokaže da li će neka kvalitativno nova strategija u poređenju biološke raspoloživosti i ekvivalencije lekovitih preparata biti predložena u budućnosti.

## Literatura

- Guidance for industry: Bioavailability and bioequivalence studies for orally administered drug products—general considerations. US Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research; 2002. Available at: <http://www.fda.gov/cder/guidance/4964dft.pdf>. Accessed October 11, 2003.
- U.S. Food and Drug Administration (FDA), Center for Drug Evaluation and Research, Approved Drug Products with Therapeutic Equivalence Evaluations (The Orange Book), 22nd Ed., Section 1.2: Therapeutic Equivalence-Related Terms. [http://www.fda.gov/cder/orange/adppreface.htm#The rapeuticpercent20EquivalenceRelatedpercent20Terms](http://www.fda.gov/cder/orange/adppreface.htm#The%20Therapeutic%20Equivalence%20Related%20Terms)
- Đurić Z. Farmaceutska tehnologija sa biofarmacijom – I deo, Zemun; 2004.
- World Health Organization. Multi-source pharmaceutical products: WHO guideline on registration requirements to establish interchangeability. WHO Technical Support Series. Geneva, Switzerland: WHO; 1996:TRS 863.
- Remington : The Science and Practise of Pharmacy , Twentieth edition , Philadelphia ,2000.
- Dhanaraj M, Jayavelu A. Non-equivalence of bioavailability between generic and branded form of Sodium valproate. *Neurol India* 2004;52:398.
- Dmínguez RA, Medina LR, Hurtado PM. Bioequivalence Study of Paracetamol Tablets: In Vitro-In Vivo Correlation, Departamento de Sistemas Biológicos, Universidad Autónoma Metropolitana Xochimilco, A.P. 23-181, Colonia San Juan, Delegación Xochimilco, D. F., México.
- Reiffel JA, Kowey PR. Generic antiarrhythmics are not therapeutically equivalent for the treatment of tachyarrhythmias. *Am J Cardiol* 2000.
- Borgheini G. The bioequivalence and therapeutic efficacy of generic versus brand-name psychoactive drugs. *Clin Ther* 2003; 25: 1578-92.
- Konishi H, Kanemoto K, Ikuno Y, Minouchi T, Inoue T, Hodohara K, et al. Fluctuation in therapeutic control associated with interchange of prednisolone tablet formulations: assessment of bioequivalence by dissolution test, Department of Hospital Pharmacy, Shiga University of Medical Science, Seta, Otsu 520-2192, Japan
- Blier B. Brand versus generic medications: the money, the patient and the research. *J Psychiatry Neurosci* 2003; 28(3):167-8
- Heather EV, Pharm D; Keith H; Ravindran GD, A Randomized Crossover Study to Determine Bioequivalence of Generic and Brand Name Nevirapine, Zidovudine, and Lamivudine in HIV-Negative Women in India, *JAIDS: Journal of Acquired Immune Deficiency Syndromes*.
- Theiss U, Gebhardt E, Muller J, The bioequivalence of two different batches of two nifedipine controlled-release preparations with deficient batch conformity in in vitro liberation studies , Institut fur klinische Pharmakologie Bobenheim,Grunstadt
- Bakish D, Miller C, Hooper C, Cavazzoni P, Thibau-deau C, Atwood D,et al. A double-blind, crossover study comparing generic and brand fluoxetine in the treatment of major depression. NCDEU 40th Annual Meeting. 2000 May 30 – June 2. Boca Raton (FL). Abstract no. 206.
- Epstein S, Cryer B, Ragi S, Zanchetta JR, Walliser J, Chow J, et al. Leyes AE. Disintegration/dissolution profiles of copies of Fosamax (alendronate). *Curr Med Res Opin* 2003;19(8): 781-9.
- Wangemann M, Retzow A, Pohlmann-Eden B, In vivo biopharmaceutical characterisation of a new formulation containing the antiepileptic drug lamotrigine in comparison to plain and dispersible/chewable lamotrigine tablets, Hamburg, 2005.
- Nag D, Garg RK, Agarwal A, A comparative evaluation of pharmacokinetics of conventional and slow-release carbamazepine formulation in newly treated patients of epilepsy: a random evaluation , Lucknow, 1998.
- Almeida S, Filipe A, Almeida A, Antonijuan R, Garcia-Gea C, Gich I, et al. Comparative study on the bioequivalence of two different gabapentin formulations. A randomised, two-period, two-sequence, crossover clinical trial in healthy volunteers, Prior Velho, 2006.
- Genton P. Progress in pharmaceutical development presentation with improved pharmacokinetics: a new formulation for valproate, Marseille, 2005.
- Sommerville KW, Bioequivalence in development of antiepileptic drugs, 2006.
- Ogura Y, Bonen DK, Inohara N. A frameshift mutation in mod 2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001;411:603-6.
- Ricci MA, Meyer KK. Psoas abscess complicating Crohn's disease. *Am J Gastroenterol* 1985;80:970-7.
- Leu SY, Leonard MB, Bert RW Jr, Doyoos RR. Psoas abscess: changing patterns of diagnosis and etiology. *Dis Colon Rectum* 1986;29:694-8.

## BIOEQUIVALENCE STUDIES

*Mihajlo B Jakovljevic and Slobodan M Jankovic*

Development of pharmaceutical technology and occurrence of different dosage forms and routes of administration of the same, well-known drugs led to greater role of bioequivalence testing. In this review, we would like to emphasize some aspects of bioequivalence testing between brand name and generic drug forms in both *in vitro* and *in vivo* conditions. We also consider important to present some examples of negative bioequivalence from marketed products in the past, together with the serious consequences of their use. *Acta Medica Medianae 2006; 45(3):50-55.*

**Key words:** *bioequivalence, brand-name drug, generic drug, formulation, pharmaceutical technology*