



Simulated Study of Therapeutic Equivalence for Flunitrazepam Tablets: *In Vitro-In Vivo* Correlation from Bibliographic-Experimental Data

Laura MAGALLANES, Ismael OLMOS, Manuel IBARRA,
Cecilia MALDONADO, Marta VÁZQUEZ & Pietro FAGIOLINO*

*Pharmaceutical Sciences Department – Faculty of Chemistry & Bioavailability
and Bioequivalence Center for Medicine Evaluation (CEBIOBE), Universidad de la República – Uruguay.*

SUMMARY. A simulated therapeutic equivalence scenario was created between two multisource drug products (tablets marketed in Uruguay) containing a poorly water-soluble compound, flunitrazepam, and the reference product (Rohypnol®). The simulated study was built from an *in vitro* - *in vivo* dissolution-pharmacokinetic C-level (IVIV) correlation and from an *in vivo* pharmacokinetic-pharmacodynamic (PKPD) correlation, using experimental and bibliographic data. *In vitro* parameters were experimentally obtained from the dissolution profile for each commercial brand at the three biorelevant dissolution media (pH 1.2, 4.5 and 6.8) whereas *in vivo* parameters were acquired from the bibliography. From IVIV correlation plasma drug concentration-time profiles were simulated. These concentrations were used to simulate the intensity of drug effect throughout time in order to predict relative clinical responses of each brand. It could be concluded that from the three brands of flunitrazepam marketed in Uruguay, one was revealed as having a very poor sedative effect based on its simulated low pharmacodynamic-time profile, reinforcing hence the ineffective clinical experience claimed by physicians.

RESUMEN. Se ha creado un escenario de equivalencia terapéutica simulada entre dos productos farmacéuticos de origen múltiple (comprimidos comercializados en Uruguay) que contienen un compuesto poco soluble en agua, flunitrazepam, y el producto de referencia (Rohypnol®). El estudio simulado fue construido a partir de una correlación *in vitro-in vivo* disolución farmacocinética nivel-C (IVIV) y de una correlación *in vivo* farmacocinética-farmacodinámica (PKPD), utilizando datos experimentales y bibliográficos. Los parámetros *in vitro* fueron obtenidos experimentalmente a partir del perfil de disolución para cada marca comercial en tres medios de disolución biorrelevantes (pH 1,2, 4,5 y 6,8), mientras que los parámetros *in vivo* fueron adquiridos de la bibliografía. A partir de la correlación IVIV se simularon los perfiles de concentración-tiempo del fármaco en plasma. Estas concentraciones se utilizaron para simular la intensidad del efecto del fármaco a través del tiempo con el fin de predecir las respuestas clínicas relativas de cada marca. Se podría concluir que de las tres marcas de flunitrazepam que se comercializan en Uruguay, una demostró poseer muy mal efecto sedante en base a su bajo perfil farmacodinámico-tiempo simulado, reforzando por lo tanto la experiencia clínica de su ineficacia observada por los médicos.

KEY WORDS: Flunitrazepam, *In vitro-in vivo* correlation simulated therapeutic equivalence.

* Author to whom correspondence should be addressed. *E-mail:* pfgioli@fq.edu.uy