

Topical Bioequivalence: Evaluation of Hydrocortisone Acetate, Betamethasone Valerate and Mupirocin Marketed Brazilian Products

Isabelle M.F.S.D. CAVALCANTI *, Stephanye C.C. CHAGAS,
Giovana D. SOUSA, Irla C.F. BARBOSA, Davi P. SANTANA & Leila B. LEAL

Federal University of Pernambuco, Department of Pharmaceutical Sciences,
CEP: 50740-521, Recife-PE, Brazil.

SUMMARY. The therapeutic equivalence of a topical drug product compared to the reference can be promoted through several strategies including the qualitative (Q1) and quantitative similarity (Q2) of excipients as well as the similarity of the formulation's microstructure (Q3). If Q1 and Q2 are the same, the only concerns are potential Q3 differences due to the manufacturing process. *In vitro* release tests (IVRT) are the best method for evaluating manufacturing quality, and *in vivo* testing could likely be waived based on the *in vitro* results. Considering this information, and regarding the Topical Drug Classification System (TCS), in this work, topical Brazilian formulations containing hydrocortisone acetate (HDA), betamethasone valerate (BMV), and mupirocin (MPC) were evaluated through pharmaceutical equivalence tests (PE) described in Brazilian RDC n° 31/2010 or following the TCS and Scale-Up and Post Approval Change Semisolids (SUPAC-SS) 1724 guide for the IVRT methodology. The results demonstrated that when following the PE or IVRT, among seven tested products each, only five brand name items and three generics were considered pharmaceutically equivalent. Considering these results, and based on draft topical formulations, we conclude that depending on the TCS classification, PE and IVRT are not enough to establish the bioequivalence, and therefore, *in vivo* dermatopharmacokinetic and blanching assays should be conducted to corroborate these results.

RESUMEN. La equivalencia terapéutica de un producto farmacológico tópico en comparación con la referencia se puede promover mediante varias estrategias que incluyen la similitud cualitativa (Q1) y cuantitativa (Q2) de los excipientes, así como la similitud de la microestructura de la formulación (Q3). Si Q1 y Q2 son iguales, las únicas preocupaciones son las posibles diferencias de Q3 debido al proceso de fabricación. Las pruebas de liberación *in vitro* (IVRT, por sus siglas en inglés) son el mejor método para evaluar la calidad de fabricación, y es probable que las pruebas *in vivo* se suspendan según los resultados *in vitro*. Teniendo en cuenta esta información, y con respecto al Sistema de Clasificación de Medicamentos Tópicos (TCS), en este trabajo, las formulaciones tópicas brasileñas que contienen acetato de hidrocortisona (HDA), valerato de betametasona (BMV) y mupirocina (MPC) se evaluaron mediante pruebas de equivalencia farmacéutica (PE) descritas en RDC brasileño n° 31/2010 o siguiendo la guía 1724 de TCS y Semisólidos de cambio de escala y post aprobación (SUPAC-SS) para la metodología IVRT. Los resultados demostraron que al seguir el PE o IVRT, entre siete productos probados cada uno, sólo cinco artículos de marca y tres genéricos se consideraron farmacéuticamente equivalentes. Teniendo en cuenta estos resultados, y basados en proyectos de formulaciones tópicas, llegamos a la conclusión de que, dependiendo de la clasificación de TCS, PE y IVRT no son suficientes para establecer la bioequivalencia y, por lo tanto, se deben realizar ensayos *in vivo* de dermatofarmacocinética y blanqueamiento para corroborar estos resultados.

KEY WORDS: blanching assays, dermatopharmacokinetic, *in vitro* release test, topical bioequivalence, topical drug classification system.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: isabelle.fittipaldi@hotmail.com