

In Vitro Therapeutic Equivalence of Acetaminophen Oral Solution in Dropper Bottles

Camila S. MOREIRA & Felipe R. LOURENÇO*

Departamento de Farmácia, Faculdade de Ciências Farmacêuticas, Universidade de São Paulo,
Av. Prof. Lineu Prestes, 580, Cidade Universitária, São Paulo, SP, Brazil

SUMMARY. Currently, there are 84 generic products containing acetaminophen registered by ANVISA, 37 being oral solution in dropper bottles. According to Brazilian legislation, acetaminophen oral solution generic products can only be marketed after approved in pharmaceutical equivalence. However, despite of being approved for pharmaceutical equivalence, oral solution in dropper bottle may have differences in the amount of acetaminophen delivered per drop, thus being not therapeutically effective. Thus, the aim of this work was to evaluate *in vitro* therapeutic equivalence among generic and reference products containing acetaminophen in oral solution dropper bottles using different statistical methods. Generic and reference products were analyzed according to Brazilian pharmacopeia monograph, which includes volume determination, pH determination, density, identification and assay (UV), drip test, 4-aminophenol limit test, microbial enumeration and tests for specified microorganisms. Comparisons of results were performed using analysis of variance (ANOVA), two one-sided tests for similarity (TOST), multivariate analysis of variance (MANOVA), and multivariate similarity factor. Generic (laboratories B, C, and D) and reference products (laboratory A) complies with the specifications for all tests and assays performed. Generic product from laboratory E does not comply with the specification for pH determination, thus it was not considered equivalent to the reference product. Statistical tests that were design to prove difference (ANOVA and MANOVA) were not suitable to assess *in vitro* therapeutic equivalence. In addition, multivariate analysis (multivariate similarity factor) was better than univariate analysis (TOST), once it allows us to compare attributes of quality, efficacy and safety simultaneously. Assessment of *in vitro* therapeutic equivalence based on multivariate similarity factor should a perfect correlation of the conclusions obtained based on regulatory requirements.

RESUMEN. Actualmente hay 84 productos genéricos que contienen acetaminofeno registrada por la ANVISA, de los cuales 37 como solución oral en frascos goteros. De acuerdo con la legislación brasileña, los productos genéricos en solución oral de paracetamol sólo se pueden comercializar después de aprobada su equivalencia farmacéutica. Sin embargo, a pesar de ser aprobado para la equivalencia farmacéutica, la solución oral en frasco gotero puede tener diferencias en la cantidad de acetaminofeno entregado por gota, no siendo por tanto terapéuticamente eficaz. Por lo tanto, el objetivo de este trabajo fue evaluar la equivalencia terapéutica *in vitro* entre los productos genéricos y de referencia que contienen solución oral de acetaminofeno en frascos gotero utilizando diferentes métodos estadísticos. Los productos genéricos y de referencia fueron analizados de acuerdo con la monografía de la Farmacopea Brasileña, que incluye la determinación del volumen, pH, densidad, identificación y ensayo UV, prueba de goteo, prueba de límite de 4-aminofenol, enumeración microbiana y pruebas de microorganismos especificados. Las comparaciones de los resultados se realizaron mediante análisis de la varianza (ANOVA), dos pruebas de un solo lado de similitud (TOST), el análisis multivariado de varianza (MANOVA), y el factor de similitud multivariante. Los genéricos B, C, y D y los productos de referencia (A) cumplen con las especificaciones de todas las pruebas y ensayos realizados. El producto genérico E no cumple con las especificaciones para la determinación de pH, por lo que no se consideró equivalente al producto de referencia. Las pruebas estadísticas diseñadas para probar la diferencia (ANOVA y MANOVA) no fueron adecuadas para evaluar la equivalencia terapéutica *in vitro*. Además, el análisis multivariado (factor de similitud multivariante) era mejor que el análisis univariado (TOST), ya que permite comparar los atributos de calidad, eficacia y seguridad al mismo tiempo. La evaluación de la equivalencia terapéutica *in vitro* basada en el factor de similitud multivariado permite una correlación perfecta de las conclusiones obtenidas sobre la base de los requisitos reglamentarios.

KEY WORDS: Difference test, Equivalence test, Multivariate analysis, Therapeutic equivalence.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: feliperl@usp.br