

Сравнителна бионаличност на два продукта, съдържащи Lisinopril

д-р Роналд Голдуотър - главен изследовател

д-р Ким Денвър - изследовател

маг. фарм. Марк Съндърланд - изследовател

Фармакологичен изследователски център, Монреал, Канада

Lisinopril е високоефективен антихипертензивен продукт от групата на АСЕ-инхибиторите, който се използва за лечение на артериална хипертензия, в комплексната терапия на сърдечната недостатъчност, като допълнение към стандартната терапия при лечение на острия инфаркт на миокарда в първите 24 часа от началото му, на хемодинамично стабилни пациенти.

Проведени са две отделни изследвания за доказване на биоеквивалентност на два продукта, съдържащи lisinopril в концентрация съответно 5 mg и 20 mg. Основание за това е линейната кинетика на lisinopril и идентичността и пропорционалността в състава съответно на таблетките от 2,5 mg/5 mg и 10 mg/20 mg.

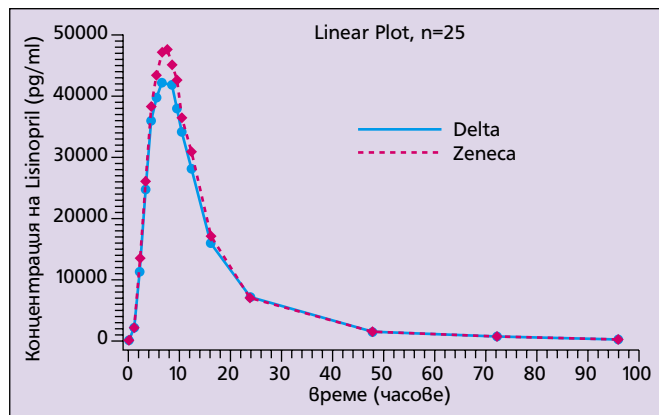
СРАВНИТЕЛНА БИОНАЛИЧНОСТ НА ДВЕ ТАБЛЕТНИ ФОРМИ, СЪДЪРЖАЩИ LISINOPRIL 5 MG

Цел

Оценка и сравнение на бионаличността на два продукта, съдържащи lisinopril: таблетки, съ-

Параметър	T: DELTA Средно (С.V.%)	R: ZENECA Средно (С.V.%)	Отношение T/R	90% гов. интервал (%)
AUC _{0-t} (pg.hr/mL)	720657 (32)	760838 (36)	0.95	86 - 104
AUC _{inf} (pg.hr/mL)	771013 (32)	805361 (34)	0.96	87 - 105
AUC _{0-t} /AUC _{inf}	0.93 (4)	0.94 (4)	0.99	98 - 101
C _{max} (pg/mL)	47771 (37)	52640 (43)	0.91	81 - 101
t _{max} (hours)	6.4 (23)	6.3 (19)	1.02	

Табл. 1



Фиг. 1. Средна плазмена концентрация (pg/ml)

държащи 5 mg lisinopril, произведени от Delta Ltd. (тест-продукт), и Acerbon®, таблетки 5 mg (референтен продукт), производство на фирмата Zeneca GmbH, с оглед да се направи заключение за тяхната биоеквивалентност.

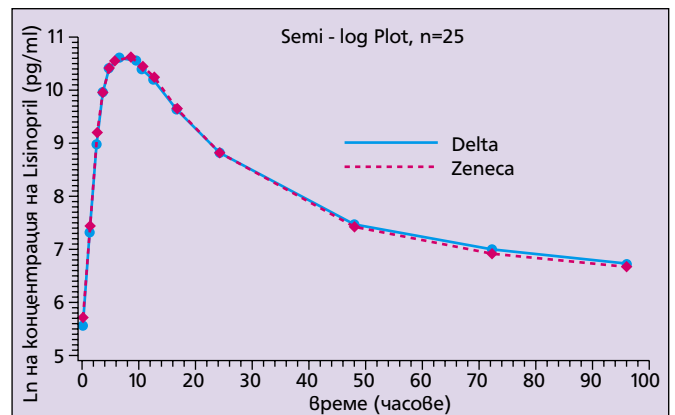
Дизайн и място на провеждане

Проучването е проведено като едноцентрово, рандомизирано, кръстосано изследване в два периода на третиране при здрави доброволци от двата пола в условия на гладуване след прилагане на еднократна доза 10 mg от тест- и референтния продукт в съответствие с рандомизационната схема на изследването.

Клиничното проучване е проведено в съответствие с изискванията на GCP в LAB Pharmacological Research Center, Montreal, Canada, по ръководството на Ronald Goldwater, M.D., главен изследовател, и Kim Denver, M.Sc., ръководител на проекта.

Резултати

В изследването са включени 25 здрави доброволци на възраст 20-44 години, принадлежащи към кавказката раса, физически и психически здрави, отговарящи на критериите за включване, съгласно одобрения протокол на изследването. Участниците в изследването са приемали еднократна доза 10 mg lisinopril във всеки период на изследването, в последователност, съответстваща на рандомизационната схема. Ана-



Фиг. 2. Средна плазмена концентрация (pg/ml)

лизът на клиничните кръвни проби е извършен с помощта на валидиран HPLC-mass метод с MS/MS детекция.

На фармакокинетичен и статистически анализ с помощта на S.A.S.-Version 6.04 статистически пакет са подложени данните за AUC_{0-t} , AUC_{inf} , AUC_{0-t}/AUC_{inf} , C_{max} , t_{max} , Kel, Elimination $t_{1/2}$ (табл. 1).

Резултатите от изследването показват, че двата изследвани продукта осигуряват еднаква степен и скорост на резорбция на lisinopril и следователно са биоеквивалентни помежду си.

На фиг. 1 и фиг. 2 са представени графично резултатите за динамиката във времето на средните стойности на плазмените концентрации на lisinopril след прием на тест- и референтен продукт, в линеен и полулогаритмичен мащаб (фиг. 1, фиг. 2).

СРАВНИТЕЛНА БИОНАЛИЧНОСТ НА ДВЕ ТАБЛЕТНИ ФОРМИ, СЪДЪРЖАЩИ LISINOPRIL 20 MG

Цел

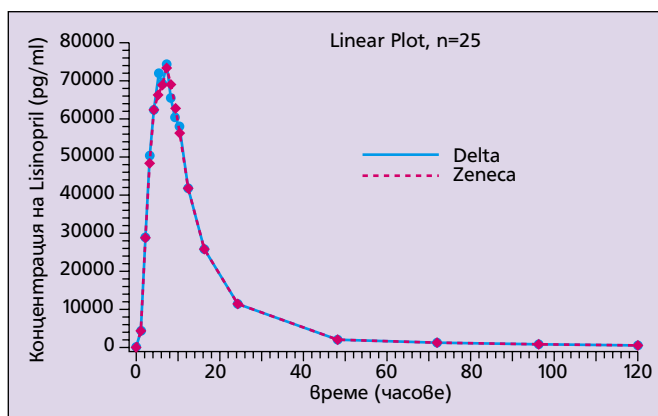
Оценка и сравнение на бионаличността на два продукта, съдържащи lisinopril: таблетка, съдържаща 20 mg lisinopril, произведени от Delta Ltd. (тест продукт), и Zestril®, таблетка 20 mg (референтен продукт), производство на фирмата Zeneca, с оглед да се направи заключение за тяхната биоеквивалентност.

Дизайн и място на провеждане

Проучването е проведено като едноцентрово, рандомизирано, кръстосано изследване в два

Параметър	T: DELTA Средно (C.V.%)	R: ZENECA Средно (C.V.%)	Отношение T/R	90% гов. интервал (%)
AUC_{0-t} (pg.hr/mL)	1167117 (35)	1164491 (39)	1.00	91 - 109
AUC_{inf} (pg.hr/mL)	1230380 (34)	1147892 (36)	1.07	88 - 110
AUC_{0-t}/AUC_{inf}	1.0 (2)	1.0 (1)	1.00	99 - 100
C_{max} (pg/mL)	81121 (33)	79864 (43)	1.02	93 - 111
t_{max} (hours)	6 (19)	7 (1927)	0.94	

Табл. 2



Фиг. 3. Средна плазмена концентрация (pg/ml)

периода на третиране при здрави доброволци от двата пола в условия на гладуване след прилагане на еднократна доза 20 mg от тест и референтния продукт в съответствие с рандомизационната схема на изследването.

Клиничното проучване е проведено в съответствие с изискванията на GCP в LAB Pharmacological Research Center, Montreal, Canada под ръководството на Ronald Goldwater, M.D. - главен изследовател и Marc Sunderland, Pharm.D. - ръководител на проекта.

Резултати

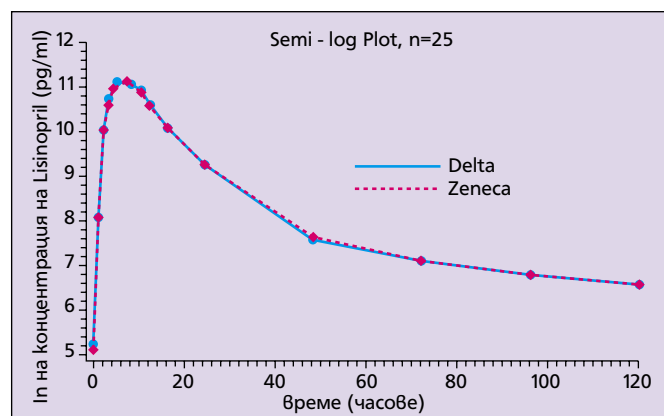
В изследването са включени 25 здрави доброволци на възраст 23-45 години, принадлежащи към кавказката раса, физически и психически здрави, отговарящи на критериите за включване, съгласно одобрения протокол на изследването. Участниците в изследването са приемали еднократна доза 20 mg lisinopril във всеки период на изследването в последователност, съответстваща на рандомизационната схема. Анализът на клиничните кръвни проби е извършен с помощта на валидиран HPLC-mass метод с MS/MS детекция.

На фармакокинетичен и статистически анализ с помощта на S.A.S.-Version 6.04 статистически пакет са подложени данните за AUC_{0-t} , AUC_{inf} , AUC_{0-t}/AUC_{inf} , C_{max} , t_{max} , Kel, Elimination $t_{1/2}$ (табл. 2).

Резултатите от изследването показват, че двата изследвани продукта осигуряват еднаква степен и скорост на резорбция на lisinopril и следователно са биоеквивалентни помежду си.

На фиг. 3 и фиг. 4 са представени графично резултатите за динамиката във времето на средните стойности на плазмените концентрации на lisinopril след прием на тест и референтен продукт, в линеен и полулогаритмичен мащаб.

В България тези продукти са регистрирани с търговската марка Linipril® tabl. 2,5 mg; 5 mg; 10 mg и 20 mg, като притежател на разрешението за употреба е Балканфарма-Холдинг АД.



Фиг. 4. Средна плазмена концентрация (pg/ml)