

Сравнителна бионаличност на два продукта, съдържащи Sotalol hydrochloride, при здрави доброволци

Н. Александров

Клиника по токсикология и алергология, ВМА

Д. Чохаджиева

Национален център по хигиена и медицинска екология

Ст. Янев

Институт по физиология, БАН

Sotalol hydrochloride е антиаритмично лекарство от клас III (блокатор на калиевите канали, удължаващ фазата на реполаризация) с ефекти и на клас II (неселективен β -блокатор без вътрешна симпатикомиметична активност). Намалява сърдечната честота, подтиска AV-проводимостта (удължава PR-интервала), удължава рефрактерния период на AV-възела, удължава QT-интервала (включително и коригирания QT-интервал) без да оказва влияние върху камерната деполаризация. Удължава продължителността на рефрактерния период на предсърдията и на клетките на проводната тъкан (антеградна и ретроградна, включително и на допълнителните връзки). Sotalol hydrochloride води до редуция на систолното и диастолното артериално налягане.

Проведено е изследване за оценка на биоеквивалентността на две перорални лекарствени форми, съдържащи Sotalol hydrochloride: **Sotanorm**, tabl. 80 mg, производство на Балканфарма – Дупница АД, и **Darob mite**, tabl. 80 mg, производство на Knoll Pharmaceutical Company.

Sotanorm, tabl. 80 mg, е съвременна технологична разработка на колектив специалисти от дирекция "Проучване и развитие" към Балканфарма-Холдинг АД с ръководител ст.н.с. С. Найденов. Лекарствената форма се характеризира с наличието на подходящи помощни вещества, осигуряващи оптимални физико-механични характеристики на готовия лекарствен продукт.

Изследването е проведено като открито, рандомизирано, кръстосано изследване в два периода на третиране при здрави доброволци, отговарящи на критериите за включване съобразно Протокола на изследването. Клиничното изследване е проведено в Клиника по токсикология и алергология на ВМА, гр. София, с главен изследовател доц.

Н. Александров, ръководител на клиниката. Изпитването е проведено при спазване на принципите на Декларацията от Хелзинки и Добрата клинична практика и в съответствие с действащите в страната регулаторни изисквания. Приложена е еднократна доза (2 таблетки от 80 mg) от Тест и Референтния продукт, в съответствие с рандомизационната схема на проучването, при очистващ период от 14 дни. Определянето на концентрациите на sotalol в плазмата, в 13 последователни времеви интервала, идентични за двата периода на изследване, е извършено посредством валидиран HPLC метод с UV-детекция. Фармакокинетичният анализ на основните (C_{max} , t_{max} , AUC) и допълнителните (Ke , $t_{1/2}$, Cl_{RR} , MRT) фармакокинетични показатели е извършено посредством компютърна програма за нелинеен регресионен анализ REGRESS PC. Статистическото сравняване на важните за оценка на биоеквивалентността фармакокинетични параметри е извършено с метода на анализ на променливите (ANOVA), използвайки модела на Grizzle (1965) за анализ на кръстосаните опити с два вида третиране в два периода на изследване чрез компютърна програма BIO2. Този модел взема предвид източниците на грешки, съдържащи се на доброволците, продуктите, периодите и последователността на третирането. За отхвърляне на хипотезата за биоеквивалентност се приложи и two one-sided te-

st при ниво на гостоверност = 0.05. Оценено е влиянието на продукта, последователността на приемане и индивидуалните особености на доброволците върху стойностите на целевите фармакокинетични параметри.

От извършения статистически анализ на целевите фармакокинетични параметри резултатите при сравняване на AUC, C_{max} и T_{max} получени при условия, идентични за Sotanorm, tabl. 80 mg, Балканфарма-Дупница АД, и Darob Mite, tabl. 80 mg, Knoll Pharmaceutical Company, може да се заключи, че двата продукта осигуряват еднаква степен и скорост на резорбция на Sotalol hydrochloride. Динамиката във времето на средните стойности на плазмените концентрации след прием на Тест и Референтния продукт е представена на фигурата.

Извършеният статистически сравнителен анализ на фармакокинетичните параметри, отразяващи продължителността и степента на биологично действие на двата продукта (AUC и MRT), получени от плазмените концентрации/време криви след перорално приемане от здрави доброволци в условията на кръстосан опит, показва, че те удовлетворяват статистическия критерий за биоеквивалентност, при наличието на известни интериндивидуални различия, отразяващи различната степен на резорбция на продуктите. Поносимостта към двата продукта е оценена като много добра.

