

---

Воронов Г.Г.<sup>1</sup>, Яремчук А.А.<sup>1</sup>, Детинкин О.Н.<sup>1</sup>, Козлов В.Г.<sup>1</sup>, Алексеева И.Н.<sup>2</sup>, Доценко Э.А.<sup>3</sup>, Семак И.В.<sup>4</sup>, Минтузова Н.В.<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ООО «Фармтехнология», Минск, Беларусь;

<sup>2</sup> 6-я городская клиническая больница, Минск, Беларусь;

<sup>3</sup> Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь;

<sup>4</sup> Белорусский государственный университет, Минск, Беларусь

# Исследование биоэквивалентности двух лекарственных форм бисопролола – Бисопролола ФТ и Конкора®

Поступила в редакцию 01.12.2011 г.

Контакты:

e-mail: voronov.55@mail.ru

---

## Резюме

---

**Цель:** Сравнительное изучение биоэквивалентности двух лекарственных форм бисопролола – Бисопролола ФТ (ООО «Фармтехнология» Республика Беларусь) и Конкора® («Мерк КГаА» Германия).

**Методы:** Исследование проводилось по схеме простого рандомизированного контролируемого испытания с перекрестным дизайном.

В исследовании приняли участие 24 добровольца в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст составил 22,6 года). Группы добровольцев по 12 человек принимали препарат по 10 мг однократно. Забор проб крови для количественного определения содержания бисопролола фумарата производили до приема препарата (0,0) и через 0,75; 1,5; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 12,0; 24,0; 36,0; 48,0 ч после приема препарата. Период «отмывки» составил 7 суток. Количественное определение содержания бисопролола в образцах плазмы крови здоровых добровольцев производили методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективным детектированием.

**Результаты:** Исследованные фармакокинетические параметры, основанные на измеренных концентрациях бисопролола, свидетельствуют об отсутствии различий между обоими сравниваемыми препаратами. Значения  $C_{\max}$  для лекарственных средств Бисопролол ФТ и Конкор® составили  $37,981 \pm 7,109$  нг/мл и  $38,546 \pm 7,527$  нг/мл,  $AUC_{0-48}$  –  $564,321 \pm 114,85$  нг × ч/мл и  $540,36 \pm 112,95$  нг × ч/мл,  $AUC_{0-\infty}$  –  $609,456 \pm 136,27$  нг × ч/мл и  $584,152 \pm 134,585$  нг × ч/мл. Дисперсионный анализ значений из рассчитанных фармакокинетических параметров не выявил статистически значимых различий, что свидетельствует об отсутствии влияния типа лекарственного средства, последовательности приема лекарственных средств, дизайна исследования на вариабельность полученных данных. Для показателей  $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-48}$  и  $AUC_{0-\infty}$  коэффициенты внутрииндивидуальных различий не превышают 30%, применен доверительный интервал в пределах 80–125%.

**Заключение:** Изученные лекарственные формы бисопролола биоэквивалентны.

**Ключевые слова:** бисопролол, фармакокинетические параметры, биоэквивалентность.

## ■ ВВЕДЕНИЕ

Проблема лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями сохраняет свою актуальность и является серьезным стимулом производства фармпрепаратов различных групп. Достойное место в кардиологической практике занимают  $\beta$ -блокаторы, которые применяются уже более 50 лет [1]. Препараты данной группы вызывают антиангинальный эффект путем снижения потребности миокарда в кислороде (за счет снижения частоты сердечных сокращений, артериального давления и сократительной способности миокарда). При этом благодаря усилению коллатерального кровотока, перераспределению его в пользу слоев, наиболее подверженных ишемии, – субэндокарда – происходит увеличение доставки кислорода к миокарду. По результатам крупнейших многоцентровых исследований CIBIS-II, MERIT-HF, US Carvedilol Heart Failure Trials Program, COPERNICUS, выполненных во второй половине 1990-х гг.,  $\beta$ -адреноблокаторы были утверждены в качестве препаратов первого ряда для лечения пациентов с хронической сердечной недостаточностью (ХСН) [2].

Селективные  $\beta$ -адреноблокаторы значительно реже, чем неселективные, вызывают побочные эффекты терапии и поэтому могут применяться у пациентов при склонности к бронхоспазму и с нарушениями периферического кровообращения. Свойством кардиоселективности (способности избирательно блокировать  $\beta_1$ -адренорецепторы миокарда) обладают: бисопролол (Конкор®), метопролол, атенолол, бетаксоллол, небиволол и др. В терапевтических дозах бисопролол более селективен, чем бетаксоллол, атенолол и метопролол. У бисопролола отношение  $\beta_2$ - к  $\beta_1$ -блокирующей активности (индекс  $\beta_1$ -селективности) составляет 1:75, в то время как у атенолола и бетаксоллола – 1:35, метопролола – 1:20. Первые публикации по назначению бисопролола (Конкор®) при ИБС появились в 1984 г. Позже в многоцентровом исследовании TIBBS и нескольких других испытаниях была неоспоримо доказана способность бисопролола (Конкор®) не только уменьшать болевую и безболевую ишемию миокарда при ишемической болезни сердца (ИБС), но и улучшать прогноз заболевания – снижать риск внезапной смерти и развития повторного инфаркта миокарда [3, 4].

В середине 1980-х гг. появились сообщения об использовании бисопролола (Конкор®) в качестве гипотензивного средства, а в 1994–1999 гг. были опубликованы результаты важнейших исследований CIBIS и CIBIS-II, доказавших эффективность Конкора® при тяжелой застойной сердечной недостаточности [5]. В 2005 г. результаты крупного испытания CIBIS-III подтвердили ценность первоочередного назначения Конкора® в комплексной терапии сердечной недостаточности [6].

Благодаря указанным терапевтическим преимуществам широкое применение в кардиологии нашел бисопролол в виде бисопролола фумарата – 1-[4-[[2-(1-метилэтокси) этокси] метил] фенокси]-3-[[1-метилэтил] амино]-2-пропанол (в виде фумарата).

Бисопролол фумарат (Конкор®, фармацевтическая компания «Мерк КГаА», Германия) является высокоселективным  $\beta_1$ -блокатором пролонгированного действия. Избирательность его действия существенно превосходит таковую метопролола и атенолола – наиболее известных селективных  $\beta$ -блокаторов.

Бета-блокаторы обладают антиаритмическим и антиагрегационным действием, снижают накопление кальция в ишемизированных кардиомиоцитах.

Бисопролол не обладает собственной симпатомиметической активностью и мембраностабилизирующим эффектом, снижает активность ренина плазмы крови, уменьшает потребность миокарда в кислороде, уменьшает частоту сердечных сокращений в покое и при нагрузке. Оказывает гипотензивное, антиаритмическое и антиангинальное действие. Блокируя в невысоких дозах  $\beta_1$ -адренорецепторы сердца, уменьшает стимулированное катехоламинами образование цАМФ из АТФ, снижает внутриклеточный ток ионов кальция, оказывает отрицательное хроно-, дромо-, батмо- и инотропное действие (угнетает проводимость и возбудимость, замедляет атриовентрикулярную (AV) проводимость).

При применении в средних терапевтических дозах, в отличие от неселективных  $\beta$ -адреноблокаторов, бисопролол оказывает менее выраженное влияние на органы, содержащие  $\beta_2$ -адренорецепторы (поджелудочная железа, скелетные мышцы, гладкая мускулатура периферических артерий, бронхов и матки) и на углеводный обмен, не вызывает задержки ионов натрия ( $\text{Na}^+$ ) в организме. При увеличении дозы выше терапевтической может отмечаться развитие  $\beta_2$ -адреноблокирующего эффекта.

Общее периферическое сосудистое сопротивление в начале применения препарата (в первые 24 ч) несколько увеличивается в результате реципрокного возрастания активности альфа-адренорецепторов. Примерно через 1–3 суток оно возвращается к исходному уровню, а при длительном назначении – снижается.

Благодаря своим липофильным свойствам препарат быстро всасывается из желудочно-кишечного тракта. Длительный период полувыведения (10–12 ч) позволяет назначать бисопролол 1 раз в день. Пик действия бисопролола достигается через 2–4 ч после приема, продолжительность эффекта – 24 ч. Бисопролол не взаимодействует с другими препаратами для лечения пациентов с сердечно-сосудистыми заболеваниями. Он почти полностью (>90%) всасывается из желудочно-кишечного тракта. Прием пищи не влияет на фармакокинетику бисопролола. Его биодоступность вследствие незначительного метаболизма «при первом прохождении» через печень (примерно 10–15%) составляет около 85–90% после приема внутрь. Нарушение функции почек почти не оказывает влияния на концентрацию препарата в крови. Лишь при выраженной почечной недостаточности требуется коррекция дозы препарата.

Бисопролол распределяется довольно широко. Объем распределения составляет 3,5 л/кг. Связь с белками плазмы крови достигает примерно 35%, захват клетками крови не наблюдается.

В результате экспериментов с микросомами печени человека *in vitro* было показано, что бисопролол метаболизируется по окислительному пути без последующей конъюгации в первую очередь с помощью CYP3A4 (около 95%). Все метаболиты обладают сильной полярностью и выводятся почками. Основные метаболиты, обнаруживаемые в плазме крови и моче, не проявляют фармакологической активности.

Особенности метаболизма бисопролола определяют его клинические преимущества: возможность приема один раз в сутки, отсутствие необходимости коррекции дозы при патологии печени и почек, у пожилых пациентов, при совместном применении с другими лекарственными препаратами, а также высокая безопасность лечения пациентов с сопут-

Бисопролол демонстрирует линейную кинетику, причем его концентрации в плазме крови пропорциональны введенной дозе в диапазоне доз от 5 до 20 мг. Максимальная концентрация в плазме крови достигается через 2–3 ч.

ствующими заболеваниями, такими как сахарный диабет, хронические обструктивные болезни легких, патология периферических артерий.

Клиренс бисопролола определяется равновесием между выведением его через почки в виде неизмененного вещества (около 50%) и окислением в печени (около 50%) до метаболитов, которые затем также выводятся почками. Общий клиренс составляет  $15,6 \pm 3,2$  л/час, причем почечный клиренс равен  $9,6 \pm 1,6$  л/ч. Период полувыведения ( $T_{1/2}$ ) составляет 10–12 ч [7, 8].

В Республике Беларусь зарегистрированы оригинальный препарат (Конкор® – таблетки 5 и 10 мг, Конкор® Кор – таблетки 2,5 мг производства «Мерк КГаА» (Германия) для «Никомед Австрия ГмбХ» (Австрия)) и ряд генерических препаратов (Бикард-ЛФ («Лекфарм»), Бипрол («МакизФарма»), Бисокард (ICN) и др.). Все зарегистрированные в Беларуси генерические препараты выпускаются в таблетках по 5 и 10 мг, что позволяет использовать их только по двум показаниям – лечение артериальной гипертензии и ИБС. Вместе с тем пациенты с ХСН нуждаются и в более низких дозировках бисопролола. Так, в течение первых 2 недель терапии ХСН необходимо начинать с дозы 1,25 мг или 2,5 мг. Поэтому наличие на фармацевтическом рынке таблеток отечественного производства, содержащих в своем составе 2,5 мг бисопролола и имеющих насечку для удобства дозирования, является оправданным с точки зрения титрования дозы.

Генерические лекарственные средства должны удовлетворять тем же стандартам качества, эффективности и безопасности, что и оригинальные лекарственные средства. При этом должно быть представлено убедительное подтверждение того, что они эквивалентны ранее зарегистрированному аналогичным лекарственным средствам и клинически взаимозаменяемы с ними [2]. Основным видом медико-биологического контроля эффективности генерических лекарственных средств считается оценка их биоэквивалентности [9–13].

В рамках проведения Государственной регистрации таблеток «Бисопролол ФТ», содержащих 10 мг бисопролола фумарата, производства ООО «Фармтехнология» (Беларусь) в соответствии с письмом Министерства здравоохранения Республики Беларусь № 01-03-04/9063 от 17.08.2010 согласно решению Комиссии по лекарственным средствам Министерства здравоохранения Республики Беларусь (протокол № 7 от 29.07.2010) были проведены биоэквивалентные испытания, в ходе которых сравнивались основные фармакокинетические параметры данного лекарственного средства и лекарственного средства Конкор® (таблетки, содержащие 10 мг бисопролола) производства «Мерк КГаА» (Германия) для «Никомед Австрия ГмбХ» (Австрия). Исследование было выполнено на 24 здоровых добровольцах в соответствии с принятыми международными стандартами GLP и GCP и согласно требованиям и принципам, изложенным в Хельсинской декларации [14].

## ■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Клинический этап исследования был проведен на базе УЗ «б-я городская клиническая больница» г. Минска с участием 24 здоровых добровольцев в возрасте от 18 до 45 лет (средний возраст составил 22,6 года). Критериями включения в исследование были возраст 18–45 лет; медицинское заключение «здоров» по данным клинических, лабораторных и инструмен-

тальных методов обследования; масса тела в пределах  $\pm 15\%$  по весо-ростовому индексу Кетле; наличие письменного информированного согласия на участие в исследовании. Добровольцы следовали требованиям протокола по режиму питания и приема лекарственных средств, добросовестно выполняли предписания врача-исследователя по режиму дозирования и соблюдали схему исследования. Необходимый клинический и лабораторный скрининг проводили в течение 7 дней до начала исследования в целях подтверждения удовлетворительного состояния участников.

Аналитический и биостатистический этапы выполнены на базе кафедры биохимии биологического факультета Белорусского государственного университета по утвержденной в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь Программе биоэквивалентных испытаний «BSC-0107/05/10».

Исследование проводилось по схеме простого рандомизированного контролируемого клинического испытания с перекрестным дизайном.

Изучаемый препарат и препарат сравнения принимались добровольцами однократно утром за 4 ч до завтрака в разовой дозе 10 мг (1 таблетка) в 2 этапа с разной последовательностью. Прием препаратов осуществлялся внутрь, без разжевывания таблеток, со 150 мл питьевой негазированной воды без добавления вкусовых добавок, подсластителей или кофеина. Стандартный легкий завтрак добровольцы получали через 4 ч после приема препарата.

После приема одного из препаратов у добровольцев отбирали образцы крови (объемом 10 мл) на аналитическое определение бисопролола. Регламент отбора проб полностью соответствовал программе клинических испытаний. Точное время получения каждой пробы фиксировалось в индивидуальной регистрационной карте добровольца. После периода, необходимого для выведения препарата из организма («отмывочный» период), продолжавшегося 7 суток, аналогично был проведен второй этап, но с заменой препарата в соответствии с рандомизационным номером добровольца.

Пробы крови для количественного определения содержания бисопролола отбирали до приема препарата (0,0), через 0,75; 1,5; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 12,0; 24,0; 36,0; 48,0 ч после приема исследуемого препарата или препарата сравнения. Кровь отбиралась из локтевой вены при помощи венозного катетера. Первую пробу (до приема препарата) получали утром, натощак. При этом устанавливался кубитальный катетер, через который производили последующие заборы крови. Пробы крови подвергали центрифугированию в течение 10 мин при 6000 об./мин, получали по 5,0 мл плазмы, замораживали и хранили при температуре  $-20^{\circ}\text{C}$  до проведения анализа.

После однократного приема внутрь каждого из исследуемых препаратов в дозе 10 мг были оценены:

- максимальная концентрация бисопролола ( $C_{\text{max}}$ ) в сыворотке крови здоровых добровольцев;
- время достижения максимальной концентрации бисопролола ( $T_{\text{Cmax}}$ );
- значения площадей под фармакокинетическими кривыми «концентрация – время» (AUC) для исследуемого и референтного препаратов. Также дана сравнительная оценка биодоступности каждого из препаратов;

- достоверность предположения (гипотезы) о биоэквивалентности исследуемого и референтного препаратов.

Количественное определение содержания действующего вещества в образцах сыворотки крови здоровых добровольцев осуществляли методом высокоэффективной жидкостной хроматографии с масс-селективным детектированием на кафедре биохимии биологического факультета Белорусского государственного университета.

## ■ РЕЗУЛЬТАТЫ

Статистический анализ полученных результатов был проведен в соответствии с требованиями [9] и методическими рекомендациями [15]. Значения основных фармакокинетических параметров биспролола, полученные в результате исследования двух лекарственных форм биспролола – Биспролола ФТ (ООО «Фармтехнология») и Конкора® («Мерк КГаА») – приведены в табл. 1.

Как видно из табл. 1, после приема лекарственного средства Биспролол ФТ (таблетки 10 мг) содержание биспролола в плазме крови здоровых добровольцев достигает максимального значения  $37,981 \pm 7,109$  нг/мл к  $2,576 \pm 0,946$  ч. Согласно полученным данным, после приема препарата Конкор® (таблетки 10 мг) соответствующие величины составили  $C_{\max} 38,546 \pm 7,527$  нг/мл и  $t_{\max} 2,489 \pm 1,029$  нг/мл. Таким образом, время достижения максимальной концентрации и значения максимальной концентрации после однократного приема внутрь Биспролола ФТ (ООО «Фармтехнология») и Конкора® (Мерк КГаА) в дозе 10 мг статистически не различаются. Наблюдаемые различия в концентрациях биспролола в крови добровольцев после приема исследуемых лекарственных средств, по-видимому, объясняются межиндивидуальной вариабельностью. Значения определяемых параметров статистически достоверно не различались.

Расчет критериев биоэквивалентности и достоверности различий в скорости всасывания биспролола из лекарственных средств Биспролол ФТ (Беларусь) и Конкор® (Германия), выполненный по средним показателям фармакокинетических характеристик препаратов у здоровых добровольцев, представлен в табл. 2 и 3.

Доверительные интервалы для  $f$ ,  $f'$  и  $f''$  для биспролола находятся в пределах – 0,223–0,223 в логарифмически трансформированных данных и отвечают 90%-м доверительным интервалам 91,21–107,7% для  $f''$ ; 99,63–110,26% для  $f'$ ; 99,13–110,67% для  $f$ . Таким образом, доверитель-

**Таблица 1**  
Средние значения основных фармакокинетических параметров биспролола после однократного приема внутрь здоровыми добровольцами (n=24)

Параметр	Биспролол ФТ (Беларусь)	Конкор® (Германия)
$C_{\max}$ , нг/мл	$37,981 \pm 7,109$	$38,546 \pm 7,527$
$t_{\max}$ , ч	$2,576 \pm 0,946$	$2,489 \pm 1,029$
$AUC_{4h}$ , нг × ч/мл	$564,321 \pm 114,85$	$540,36 \pm 112,95$
$AUC_{\infty}$ , нг × ч/мл	$609,456 \pm 136,27$	$584,152 \pm 134,585$

**Таблица 2**  
**Показатели биодоступности бисопролола из испытуемых лекарственных средств**

Параметр биодоступности	f''	f'	f
Среднее	-0,009 ± 0,202	0,047 ± 0,123	0,046 ± 0,134
Ошибка среднего	0,041 215	0,0 251 484	0,0 273 391
Доверительный интервал, соответствует в %	-0,092 ÷ 0,074 (±0,083), 91,21–107,7%	-0,004 ÷ 0,098 (±0,051), 99,63–110,26%	-0,009 ÷ 0,101 (±0,055), 99,13–110,67%
Внутрииндивидуальная вариация	20,34%	12,2%	13,38%

Примечание: Для параметров f, f' и f'' все значения приведены после логарифмической трансформации.

ные интервалы входят в пределы 0,8–1,25 для всех показателей биодоступности и подтверждают наличие биоэквивалентности между испытуемым и референтным препаратами.

Как видно из табл. 4, величина t-критерия бисопролола для  $C_{\max}/AUC_{48}$  составляет 1,184, а для  $C_{\max}/AUC_{\infty}$  значения равны 1,031, что не превышает стандартного значения одностороннего t-критерия для выборки такого объема (2,015), т.е. различия между параметрами  $C_{\max}/AUC$  в обоих случаях недостоверны. По данному показателю испытуемый и референтный препараты биоэквивалентны.

Таким образом, показано отсутствие каких-либо различий между испытуемым и референтным препаратами по скорости всасывания из них бисопролола. При этом внутрииндивидуальная вариация всех показателей биодоступности, оцененная по коэффициенту вариации, составила соответственно 20,34%, 12,2% и 13,38%.

Необходимый дисперсионный анализ показателей биоэквивалентности провели в соответствии с требованиями Государственной фармакопеи Республики Беларусь (2006 г.) для изучения вариабельности полученных результатов и их оценки. Вначале была рассчитана с использованием дисперсионного анализа междуиндивидуальная вариабельность результатов испытания. Расчет коэффициентов внутрииндивидуальных различий произведен для установления и статистического обоснования границ доверительных интервалов показателей  $C_{\max}$ ,  $AUC_t$  и  $AUC_{\infty}$ , на основе которых делается вывод о биоэквивалентности препаратов.

Полученные значения коэффициентов внутрииндивидуальной вариабельности представлены в табл. 5.

**Таблица 3**  
**Показатели скорости всасывания бисопролола из испытуемых лекарственных средств**

	Бисопролол ФТ (Беларусь)		Конкор® (Германия)	
	$C_{\max}/AUC_{48}$	$C_{\max}/AUC_{\infty}$	$C_{\max}/AUC_{48}$	$C_{\max}/AUC_{\infty}$
Среднее	0,069 ± 0,011	0,064 ± 0,012	0,072 ± 0,012	0,068 ± 0,012
Ошибка среднего	0,002	0,002	0,002	0,003
Доверительный интервал	±0,005	±0,005	±0,005	±0,005

Примечание: Для параметров f, f' и f'' все значения приведены после логарифмической трансформации.

Таблица 4

Результаты статистического анализа показателей скорости всасывания  
(расчет t-критерия произведен в Excel)

	t-тест для X'	t-тест для X''
Среднее	0,022 853	0,02 122
Дисперсия	3,14E-05	3,68E-05
Наблюдения	24	24
Объединенная дисперсия	2,14E-05	2,53E-05
Гипотетическая разность средних	0	0
df	46	46
t-статистика	-0,19 241	-0,13 811
P (T≤t) одностороннее	0,424 135	0,445 378
t критическое одностороннее	1,678 659	1,678 659
P (T≤t) двухстороннее	0,848 269	0,890 755
t критическое двухстороннее	2,012 894	2,012 894

Примечание: t-тест для X' – 0,19 241; t-тест для X'' – 0,13 811; t критическое – 2,012 894.

Полученные данные свидетельствуют о том, что для показателей  $C_{\max}$ ,  $AUC_{0-48}$  и  $AUC_{0-\infty}$  коэффициенты внутрииндивидуальных различий для которых не превышают 30%, был применен доверительный интервал в пределах 80–125%.

За время исследования не было зарегистрировано побочных реакций на прием лекарственных препаратов у добровольцев обеих групп. Никаких клинически значимых нарушений жизненно важных функций организма объективно, по результатам исследования электрокардиограммы, артериального давления и частоты сердечных сокращений, у добровольцев также не выявлено. Испытуемые препараты отличались хорошей переносимостью.

## ■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

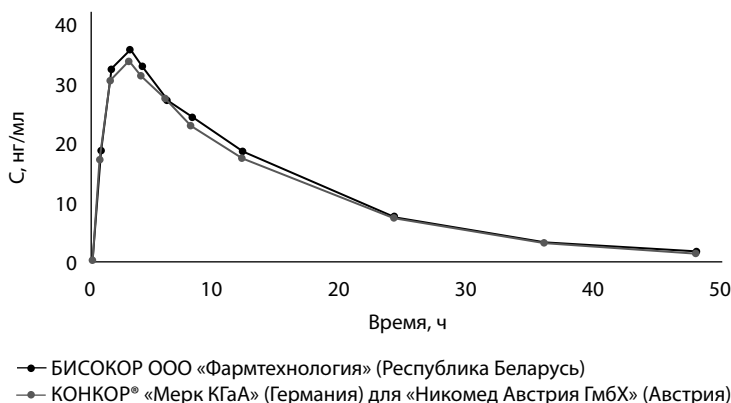
Проведенное исследование лекарственного средства Бисопролол ФТ производства ООО «Фармтехнология» (Республика Беларусь) и Конкор® производства «Мерк КГаА» (Германия) для «Никомед Австрия ГмБХ» (Австрия) показало относительную биоэквивалентность изученных лекарственных средств. Средний профиль концентраций бисопролола сравниваемых препаратов представлен на рисунке.

Таблица 5

Внутрииндивидуальная вариабельность показателей фармакокинетики исследованных препаратов

Показатель	Коэффициент вариации по средним значениям показателя CV%
$C_{\max}$	19,121
$AUC_{48}$	20,627
$AUC_{\infty}$	22,699





**Рис. 1. Средний профиль концентраций Бисопролола ФТ и Конкора®**

Примечание: В рамках проведения процедуры регистрации и биоэквивалентных испытаний рабочее торговое название лекарственного средства производства ООО «Фармтехнология» было «БИСОКОР».

На основании проведенных исследований и ранее проведенной фармакологической и фармацевтической экспертной оценки материалов регистрационного досье специалистами УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» лекарственное средство Бисопролол ФТ (ООО «Фармтехнология», Беларусь) в виде таблеток по 2,5 мг, 5 мг и 10 мг было зарегистрировано в Министерстве здравоохранения Республики Беларусь (рег. уд. № 11/06/2011 от 30.06.2011).

---

## Resume

---

Voronov G.G., Yaremchuk An. A., Detinkin O.N., Kozlov V.G., Alexeeva I.N., Dotsenko E.A., Semak I.V., Mintuzova N.V.

# Comperative pharmacokinetic studies of bisoprolol tablets – Bisoprolol FT and Concor®

**Objective:** The aim of the study was to compare the major pharmacokinetic parameters of bisoprolol – Bisoprolol FT (Pharmtechnology, Belarus) and Concor® (Merck KGaA, Germany).

**Methods:** Clinical study was single, cross-over and randomized including a 7-day wash-out period. Healthy volunteers (n=24) aged 18–45 years were involved (mean value 22,6 years). Blood samples were collected before and 0,75; 1,5; 3,0; 4,0; 6,0; 8,0; 12,0; 24,0; 36,0 and 48,0 hours post dosing. Bisoprolol was assessed by high-performance liquid chromatography with mass-selective detection.

**Results:** Analyzed pharmacokinetic parameters revealed no difference between Bisoprolol FT (Pharmtechnology, Belarus) and Concor® (Merck KGaA, Germany). The  $C_{max}$  for Bisoprolol FT and

Concor® were  $37,981 \pm 7,109$  ng/ml и  $38,546 \pm 7,527$  ng/ml,  $AUC_{0-48} - 564,321 \pm 114,85$  ng × h/ml and  $540,36 \pm 112,95$  ng × h/ml,  $AUC_{0-\infty} - 609,456 \pm 136,27$  ng × h/ml and  $584,152 \pm 134,585$  ng × h /ml, respectively. The variance analysis showed no difference between the tablets. The 90% confidence interval was to be 80–125% for  $AUC_{0-48}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  and 80–120% for  $C_{max}$ ,  $C_{max}/AUC_{0-48}$ ,  $C_{max}/AUC_{0-\infty}$ .

**Conclusion:** Test is bioequivalent to reference.

**Key words:** bisoprolol, pharmacokinetic parameters, bioequivalence.

## ■ ЛИТЕРАТУРА

1. Ahlquist, R.P. A study of the adrenotropic receptors // *Amer. J. Physiol.* – 1948; 153: 586–600.
2. Maggioni, A. Review of the new ESC guidelines for the pharmacological management of chronic heart failure // *Eur. Heart J.*, 2005; 7: J15–J21.
3. Frishman, W.H. Alpha- and beta-adrenergic blocking drugs. In: Frishman WH, Sonnenblick EH, Sica DA, eds. *Cardiovascular Pharmacotherapeutics*. 2nd ed. New York: McGraw Hill; 2003: 67–97.
4. Терещенко, С.Н. Бета-адреноблокаторы: возможности расширения показаний к применению // *Consilium Medicum.* – 2005. – Т. 7. – № 5. – С. 22–30.
5. CIBIS–II Investigators and Committees: The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS–II): a randomised trial // *Lancet.* – 1999; 353: 9–13.
6. Willenheimer, R., Van Veldhuisen, D.J., Silke, B. et al. Effect on Survival and Hospitalization of Initiating Treatment for Chronic Heart Failure With Bisoprolol Followed by Enalapril, as Compared With the Opposite Sequence. Results of the Randomized Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study (CIBIS) III. *Circulation.* Oct. 18, 2005; 112: 2426–2435.
7. Клиническая фармакокинетика: теоретические, прикладные и аналитические аспекты: руководство / под ред. В.Г. Кукеса. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 432 с.
8. Регистр лекарственных средств России РЛС – Энциклопедия лекарств®. – 17-й вып. / гл. ред. Г.Л. Вышковский. – М.: РЛС-2009, 2008. – 1440 с.
9. Биодоступность и биоэквивалентность генерических лекарственных средств. / Государственная фармакопея Республики Беларусь; под общ. ред. Г.В. Годовальникова. – Т. 1: Общие методы контроля качества лекарственных средств. – Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении. – Мн., 2006. – С. 580–597.
10. Методические указания «Проведение качественных исследований биоэквивалентности лекарственных средств» / И.Б. Бондарева, В.Б. Герасимова, А.П. Дрожжин и др., утв. Министерством здравоохранения и социального развития Российской Федерации 10.08.2004 г.
11. Руководство 42-7.1:2005 «Руководство по клиническим исследованиям. Лекарственные средства. Исследование биодоступности и биоэквивалентности». – Министерство здравоохранения Украины, Киев. – 2005.
12. CPMP/EWP/QWP/1401/98 Note for Guidance on the investigation of Bioavailability and Bioequivalence. – London, 2001. – P. 1–40.
13. Investigation of Bioavailability and Bioequivalence. – Commission of the European Communities. – III/54/89-EN. – Dec. 1991. – P. 1–20.
14. In vivo Bioequivalence Guidances – U.S. Pharmacopeia 24-NF 19 < Supplement 2. – 2000. – P. 2056–2098.
15. Реброва, О.Ю. Статистический анализ медицинских данных. Применение пакета прикладных программ STATISTICA. – М., МедиаСфера, 2006. – 312 с.