

Amlodipin'in Üç Farklı Tablet Formülasyonunun Sağlıklı Gönüllülerde Oral Biyoyararlanımlarının ve Farmakokinetik Özelliklerinin Karşılaştırılması

Levent Büyükuysal*, İsmail H.Ulus**, Sami Aydın***, Erhan Moğol****, Burhan K.Kıran**

ÖZET. Sağlıklı gönüllülerde ağızdan 5 mg Vasocard, Norvasc ve Istin tabletlerinin alınması sonrası amlodipin'in biyoyararlanımı incelendi ve elde edilen farmakokinetik ölçütler bu üç tablet formülasyonunun biyoeşdeğerlilikleri için test edildi. Bu üç farklı tablet formülasyonunun amlodipin içeriklerinin 30 dakikadaki in vitro çözünürlüğü eşitti ve % 90 kadardı. Vasocard, Istin ve Norvasc alanlarda amlodipin'in serumdaki doruk düzey değerleri sırayla 3.0 ± 0.2 ng/ml, 2.9 ± 0.2 ng/ml veya 3.0 ± 0.2 ng/ml idi ve bu düzeyler Vasocard ve Istin'den sonra 6.3 ± 0.4 saatte, Norvasc alınmasından sonra ise 6.4 ± 0.5 saatte elde edildi. Amlodipin'in serumda yarılanma süresi her üç tableti alanlarda 40 saat kadardı. Vasocard, Istin ve Norvasc almış gönüllülerde amlodipin'in serum düzeyi-zaman eğrisinde, Eğrinin Altındaki Alan (EAA) değerleri sırayla 134 ± 9 ng/ml.saat, 127 ± 12 ng/ml.saat ve 124 ± 10 ng/ml.saat idi. Bu farmakokinetik ölçütler biyoeşdeğerlilik için test edildiğinde [çift tek-yönlü test (% 80-125 hudutları ve $p < 0.05$)] bütün değerler % 80-125 sınırları içindeydi.

Bu bulgular, Vasocard, Norvasc ve Istin tabletlerinin farmasötik eşdeğerlikte, oral biyoyararlanımlarının benzer ve biyoeşdeğer müstahzarlar olduklarını göstermektedir.

Anahtar Kelimeler: Biyoyararlanım .biyoeşdeğerlilik .farmakokinetik .amlodipin.

Comparison of Relative Bioavailability and Pharmacokinetic Characteristics of Three Different Tablet Formulations of Amlodipine In Healthy Volunteers

SUMMARY. Bioavailability of amlodipine was investigated following oral administration of 5 mg tablet of Vasocard, Norvasc and Istin in healthy volunteers and obtained pharmacokinetic parameters were tested for bioequivalence of these formulations. In vitro dissolution of amlodipine contents of these three tablets were in similar rate and about 90 % within 30 minutes. Maximum concentrations (C_{max}) of amlodipine in serum were 3.0 ± 0.2 ng/ml, 2.9 ± 0.2 ng/ml or 3.0 ± 0.2 ng/ml in Vasocard, Istin or Norvasc treated volunteers and were obtained following 6.3 ± 0.4 hours or 6.4 ± 0.5 hours after oral administration of Vasocard and Istin or Norvasc, respectively. A half-life ($t_{1/2}$) of amlodipine in serum were about 40 hours in all of 3 tablet formulations. Area under curve (AUC) values for serum amlodipine concentration-time curve were 134 ± 9 ng/ml.hour, 127 ± 12 ng/ml.hour or 124 ± 10 ng/ml.hour in Vasocard, Istin or Norvasc treated volunteers, respectively. When these pharmacokinetic parameters were tested for bioequivalence [by the two one-sided t-test (80-125 % and $p < 0.05$)] all the values were in 80-125 % range.

These data indicated that Vasocard, Norvasc and Istin tablets are equal pharmaceutically, their relative oral bioavailability are similar and they are bioequivalent.

Key Words: Bioavailability .bioequivalence .pharmacokinetic .amlodipine.

Amlodipin dihidropiridin yapısında ve ikinci jenerasyon kalsiyum kanal blokürlerindedir¹. Dihidropiridin sınıfı diğer kalsiyum antagonistleri gibi voltaja bağımlı yavaş kalsiyum kanallarını bloke

eder ve bu etki yönünden vasküler yatak seçiciliği gösterir¹. Amlodipin'in farmakokinetik özellikleri, dihidropiridin türevi olsun ya da olmasın, diğer kalsiyum kanal blokürü ilaçlardan çok büyük bir fark gösterir. Bu maddenin oral biyoyararlanımı diğerlerine göre yüksektir ve vücuttan atılması da oldukça yavaştır^{1,2}. Bu farmakokinetik özellikleri nedeni ile klinikte antihipertansif ve antianjinal olarak günlük tek doz oral kullanımın kolaylığını sağlamaktadır³.

* Doç. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Farmakoloji ABD

** Prof. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Farmakoloji ABD

*** Kimyager; Uludağ Ü. Tıp Fak. Farmakoloji ABD

**** Araş. Gör. Dr.; Uludağ Ü. Tıp Fak. Farmakoloji ABD

Geliş Tarihi: 20.6.1994

Kabul Tarihi: 13.10.1994

Ülkemizde amlodipin içeren 2 farklı tablet formülasyonu, Norvasc (Pfizer İlaçları A.Ş., İstanbul) ve Vasocard (ABFAR A.Ş., İstanbul) bulunmaktadır. Bu iki tablet formülasyonlarının oral biyoyararlanımları hakkında yayınlanmış karşılaştırılmalı bir çalışma, bizim bilgilerimize göre, yoktur. Bu çalışmada amlodipin içeren 2 farklı tablet formülasyonunun oral biyoyararlanımları sağlıklı gönüllülerde incelenmiştir. Ayrıca aynı miktar amlodipin içeren yabancı ülke üretimi tablet kullanılarak ülkemizde üretilen tabletlerin oral biyoyararlanımları ve farmakokinetik özellikleri bu tablet ile de karşılaştırılmıştır.

Gereç ve Yöntem

Denekler ve seçim kriterleri. Çalışmaya yaşları 24-48 arasında (32 ± 2) 16 sağlıklı gönüllü katılmıştır. Deneklerin vucut ağırlıkları 58-85 kg (72 ± 2), boyları ise 158-185 cm (171 ± 2) arasında idi. Deneklere çalışmanın amacı, yöntemi, denemeye konu olan ilaçlar, olası yan etkileri hakkında ayrıntılı bilgi sunulmuş ve kendilerinden düzeltilmiş Helsinki Deklerasyonu ve Sağlık Bakanlığının çıkarmış olduğu yönetmelik hükümlerine ve U.Ü.Tıp Fakültesi Etik Kurul kararlarına uygun olarak "bilgilendirilmiş olur belgesi" alınmıştır. Çalışma protokolü, Fakülte Etik Kurulu tarafından incelenmiş ve kabul edilmiştir^(*).

Çalışmaya başlamadan 3-5 gün önce bir dönem içinde çalışmaya denek olarak başvuran gönüllülerde kapsamlı laboratuvar incelemeleri [rutin kan kimyası testleri (glukoz, üre, kreatinin, total ve direkt bilirubin, total protein, albumin, alkalen fosfataz, AST, ALT, sodyum, potasyum), hematolojik testler (eritrosit, lökosit, trombosit sayıları, lökosit formülü, hematokrit, hemoglobin) ve idrar analizleri (glukoz, protein, keton, pH, nitrit, bilirubin, ürobilinojen, lökosit, eritrosit ve dansite)] gebelik testi yapıldı ve EKG çekildi. Tüm gönüllüler iç hastalıkları uzmanı bir hekim tarafından muayene edildi. Bu incelemelerde tamamen sağlıklı oldukları saptananlar çalışmaya alındılar.

Çalışma protokolü. Çalışma üç aşamalı ve çaprazlatılmış olarak yürütüldü. Gönüllüler sabah aç olarak laboratuvara geldiler. Bunlardan 10 ml kan alındı. Takiben, kura yoluyla belirlenmiş 8 gönüllü 5 mg amlodipin içeren Norvasc tablet (Pfizer A.Ş., Üretim/kontrol tarihi:10.93.14, son kullanım tarihi:Ekim 1995) diğer 8 gönüllü ise 5 mg amlodipin içeren Vasocard (ABFAR, Üretim/kontrol no:30.8.93.1676, son kullanım tarihi:Ağustos 1995) tabletlerinden birini 200 ml su ile aldılar. Takiben 2.,4.,6.,8.,10.,24.,48.,96. ve 120. saatlerde ön-kol venlerinden 8-10 ml kadar kan alındı. Gönüllülere

2. saatte standart bir kahvaltı verildi ve sonraki öğünleri de mümkün olduğunca standardize edildi. Çalışmanın 3 hafta sonra gerçekleştirilen 2. aşamasında, ilk aşamada Norvasc tableti alanlar Vasocard, Vasocard alanlar ise Norvasc aldılar. Diğer hususlar aynen tekrarlandı. Çalışmanın 3. aşamasında (2. aşamadan 3 hafta sonra) ilk iki aşamaya katılan gönüllülerden ondördüne (2 gönüllü çalışmanın bu aşamasına üst solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile başka ilaç kullandıkları için dahil edilmedi) 5 mg amlodipin içeren yurtdışı üretim İstin (Pfizer, İngiltere, Üretim/kontrol no: PZ479/A, PL57/0297, PA19/45/1) tabletlerinden aynı şekilde verildi. Tüm işlemler, bu aşamada da, aynen tekrarlandı.

Gönüllülerden alınan kan örnekleri 30-40 dakika kadar oda sıcaklığında pıhtılaşmaya bırakıldı ve takiben santrifüjasyonla serum ayrıldı. Serum örnekleri numaralanarak ve kodlanarak amlodipin ölçümü yapılabildiği kadar (10-20 gün) derin dondurucuda (-20°C) saklandılar. Her gönüllüden sıfırınca dakikada alınan kandan elde edilen serum örneklerine standart amlodipin eklendi (5 ng/ml olacak şekilde) ve bu örneklerde analizi yapılacak serum örnekleri ile aynı koşullarda saklandı.

Serum Amlodipin Ölçümü. Serum örneklerinde amlodipin ölçümü, numaralandırma ve kodlamayı bilmeyen araştırmacılarca, Yüksek Basınçlı Sıvı Kromatografisi-Elektrokimyasal Detektör(HPLC-EC) sistemi kullanılarak yapıldı. HPLC-EC sistemi; Shimadzu LC-9A pompa, 7125 Model numaralı Rheodyne enjektör ünitesi (50 μg loop bulunan), $\mu\text{Bondapak C18}$ (250x4.6 mm) analitik kolon, HP 1049A elektrokimyasal detektör ve HP 3396 serisi integratör'den oluşuyordu.

Serumdan amlodipin ekstraksiyonu ve ölçümü için daha önce tarif edilmiş yöntem⁴ bazı değişikliklerle kullanıldı. Kısaca; 1 ml serum temiz cam şişelere (25 ml kapasiteli ve kaçırmaz vida kapaklı) konuldu. Üzerine 2 ml borat tamponu (100 mM, pH=10) ve 6 ml etil eter eklendi. Şişeler 60 dakika, iki yönlü çalkalayıcıda orta hızda, çalkalandı. Şişeler santrifüje (1 dakika ve 1500 g) edilerek eter fazı ayrıldı. Üstteki eter fazından 4 ml temiz cam tüplere (13x100 mm) aktarıldı ve eter vakum altında uçuruldu. Serum içeren şişelere, tekrar 4 ml eter eklenerek 30 dakika süre ile yeniden çalkalandı ve santrifüj edildi. Üstteki eter fazından 4 ml alınarak daha önce eter fazı uçurulmuş tüplere konuldu ve tekrar vakum altında eter uçuruldu. Uçurma işlemi tamamlandıktan sonra bu tüplere 0.1 ml sitrik asit (0.2 M) eklendi ve tüpler kuvvetle 1 dakika vorteksledi. Takiben tüplere 2 ml eter eklenerek 1 dakika kadar vorteksledi. Eter fazı aspire edildi. Eter ile yıkamak işlemi bir kez daha tekrarlandı. İki kez eterle yıkanmış alttaki asit fazdan 50 μl , eşit miktarda (50 μl) mobil faz ile karıştırılarak, HPLC-

(*) 7 Aralık 1993-93/3

EC sistemine zerk edildi. Bu yöntemle seruma eklenen standart miktardaki amlodipin geri alım oranı % 69 ± 4 (N=21) kadardı.

Amlodipin ölçümü için HPLC-EC sisteminde mobil faz olarak 100 hacim 50 mM NaH_2PO_4 tamponu (tampon fosforik asit ile pH=3.2 ayarlanmıştır ve 5 mg/ml EDTA içermektedir) ve 45 hacim asetonitril karışımı kullanıldı. Mobil faz akış hızı 1 ml/dakika'ya ayarlandı. Elektrokimyasal detektörde hücreye +1.0 volt uygulandı. Seruma eklenmiş ve ekstrakte edilmiş amlodipin standartlarının (0.5, 1.5 ve 10 ng/ml) kromatogramda verdikleri peak boyları miktarla doğrusal ilişkili idi. Serumdaki amlodipin miktarı, standart amlodipin'in kromatogramda verdikleri "peak" boylarına göre orantılanarak hesaplandı. Amlodipin standartlarının gün içinde peak boyları, karbon elektrod'un kirlenmesi nedeni ile, belirgin bir azalma göstermekteydi. Bu nedenle, her 3 örnekte bir aynı standart zerk edilerek "peak" boylarında saptanan değişme belirlendi ve miktar hesaplamalarında dikkate alındı. Ölçüm hassasiyetini sürdürmek için her gün karbon elektrod temizlendi ve analitik kolon, önce 25 ml su takiben 50 ml metil alkol ve tekrar 25 ml su ile, yıkandı.

Tablet Miktar ve In Vitro Çözünürlük Ölçümü.

Vasocard, Norvasc, Istin tabletleri ve 5 mg standart amlodipin 20 ml mobil faz içinde manyetik karıştırıcı ve sonikasyonla çözüldü ve santrifüj edilerek partiküller çöktürüldü. Üstteki berrak kısım mobil faz ile seyreltildi ve 50 μl HPLC-EC sistemine zerk edildi. Tabletlerdeki miktar standart amlodipin'e göre oranlanarak hesaplandı.

Tabletlerdeki amlodipin'in in vitro çözünürlüğü 6 kanallı dissolüsyon cihazında (Aymes Dissolution Tester TD6; İstanbul) pedal (paddle) yöntemi ile yapıldı. Kısaca; Vasocard, Norvasc ve Istin tabletlerinde birer tane 900 ml pepsinsiz yapay mide sıvısına (1 litre distile su içinde 2 g NaCl ve 7 ml derişik HCl, 37°C) konuldu ve 30 dakika süre ile, dakikada 50 devirle pedal ile karıştırıldı. Sürenin sonunda çözünme ortamından 5 ml örnek süzülerek alındı ve 50 μl HPLC-EC sistemine zerk edildi. Çözünen miktar, mide sıvısında hazırlanmış amlodipin standartına göre hesaplanarak, tabletteki nominal miktarın yüzdesi olarak belirtildi. Ön çalışmalarda çözünen amlodipinin metal pedal ile reaksiyona girdiği ve miktarının düştüğü belirlendiğinden, çalışma sırasında pedal yüzeyi parafin ile kaplandı. Bu durumda amlodipin düzeyi 60-90 dakika süre ile değişmedi.

Farmakokinetik Ölçütlerinin Hesaplanması ve İstatistik Analiz. Üç farklı amlodipin tabletinin ağızdan alınmasından sonra deneklerin serumlarında amlodipin düzeyi değişim eğrilerinde (konsantrasyon-zaman eğrileri) "Eğrinin Altındaki

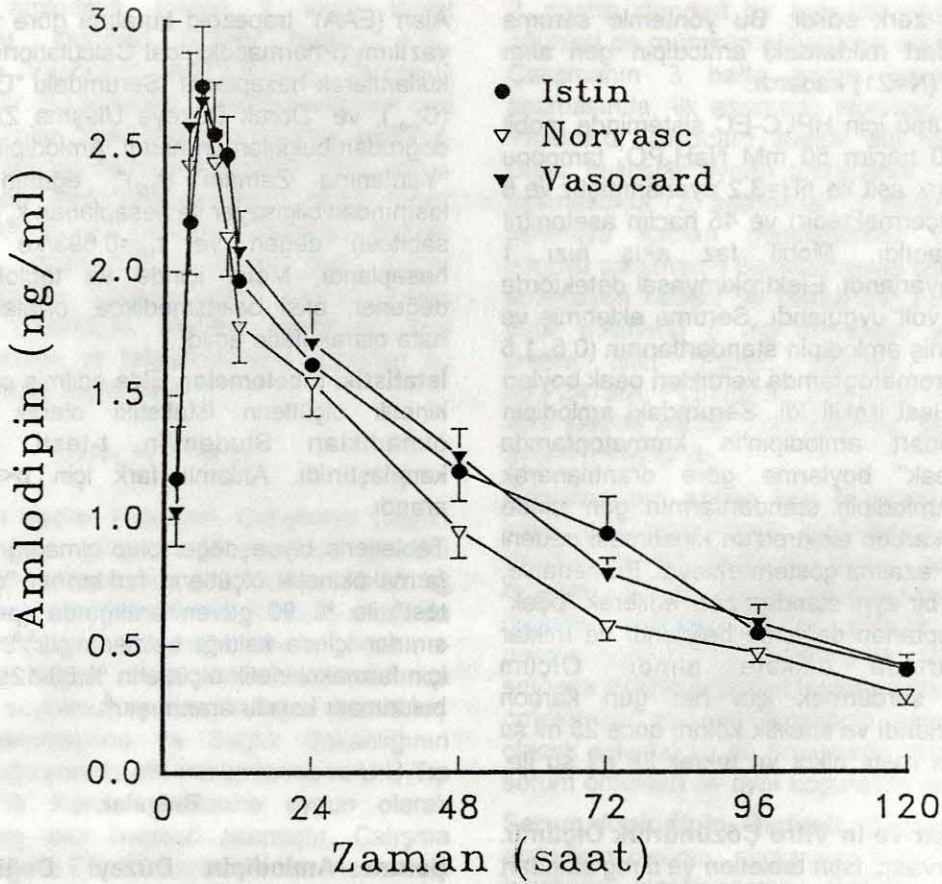
Alan (EAA)" trapezoid kuralına göre ve bilgisayar yazılımı (Pharmacological Calculations, Version 4) kullanılarak hesaplandı. Serumdaki "Doruk Düzey" (C_{max}), ve "Doruk Düzeye Ulaşma Zamanı" (t_{max}) doğrudan bulgulardan alındı. Amlodipin'in serumda "Yarılanma Zamanı" ($t_{1/2}$), eğrinin inen son kısmından bilgisayar ile hesaplanan k_e (eliminasyon sabitesi) değeri ve $t_{1/2} = 0.693/k_e$ ilişkisinden⁵ hesaplandı. Metin içinde ve tablolarda geçen değerler, aksi belirtilmedikçe, ortalama \pm standart hata olarak ifade edildi.

İstatistiki İncelemeler. Elde edilmiş olan farmakokinetik ölçütlerin istatistiki olarak farklı olup olmadıkları Student'in t-testi kullanılarak karşılaştırıldı. Anlamlı fark için $p < 0.05$ koşulu arandı.

Tabletlerin biyoeşdeğer olup olmadığı, elde edilen farmakokinetik ölçütlerin farklarının "çift tek-yönlü test" ile % 90 güven aralığında ($p < 0.05$) hangi sınırlar içinde kaldığı belirlenmiştir⁶⁻⁸. Eşdeğerlilik için farmakokinetik ölçütlerin % 80-125 sınırı içinde bulunması koşulu aranmıştır⁸.

Bulgular

Serum Amlodipin Düzeyi Değişimi-Zaman Eğrileri. Vasocard, Norvasc ve Istin tabletlerinin oral alınmasından sonra serum amlodipin düzeyi 4-10 saat içinde doruğa ulaşmaktadır. Bazı gönüllülerde ilk doruk düzey oluşmasından sonraki saatlerde (6-12 saatler arasında) serum amlodipin düzeylerinde kısa süreli bir düşme ve takiben yeniden hızlı bir yükselme gözlenmiştir. Bu gönüllülerde serum amlodipin düzeyi değişimi-zaman eğrisi iki tepeli (deve hörgücü görünümünde) oluşmuştur. Bazı gönüllülerde ise, serum amlodipin düzeyi değişimi tek tepeli olarak gerçekleşmiştir. İki ve tek tepeli eğri, tablet formülasyonu ile bağlantılı olmayıp her üç tablet formülasyonu ile de ve benzer oranda (yarı yarıya) gözlenmiştir ve önceki bazı çalışmalarda da bildirilmiştir⁹. Her gönüllüde 1. ve 2. doruk farklı zamanlarda gözleendiğinden ve ikinci doruk düzey birinciye göre genellikle daha düşük olduğundan, çeşitli zamanlarda elde edilen serum amlodipin düzeylerinin ortalamalarında ve bu ortalamalar dikkate alınarak çizilen eğride iki tepeli görünüm maskelenmekte ve kaybolmaktadır (Şekil-1). Ortalama değerler dikkate alındığında ise, serum amlodipin düzeyi 6. saatte doruk yapmakta ve sonraki 6 saatte ise (6-12 saat arası) hızlı bir düşüş göstermektedir. Serum amlodipin düzeyi ortalaması 24. saatte, 6. saatteki düzey ortalamasının % 60'ına kadar inmektedir (Şekil-1). Sonraki günlerde ise, serum amlodipin düzeyi düşüşü daha yavaş olmakta ve 5. günde (120. saatte) 6. saatteki



Şekil: 1

Vasocard, Norvasc ve Istin alan gönüllülerde serumdaki amlodipin düzeyinde zamana bağlı değişim eğrileri.

Aç karnına olarak 5 mg amlodipin içeren Vasocard, Norvasc ve Istin tabletleri verilmesi sonrası gönüllülerden 2., 4., 6., 8., 10., 12., 24., 48., 72., 96. ve 120. saatlerde kan alındı ve serum örneklerinden amlodipin ekstrakte edilerek HPLC-EC yöntemi ile ölçüldü. Eğriler üzerindeki belirtilen zamanlara uyan her nokta 16 (Vasocard ve Norvasc eğrileri) veya 14 (Istin eğrisi) gönüllüden elde edilen değerlerin ortalamasını göstermektedir. Dikine olarak gösterilen çizgiler standart hatalardır.

düzeyinin % 12-15'ine kadar inmektedir (Şekil-1). Üç farklı tablet formülasyonu ile elde edilen serum amlodipin düzeyi değişim eğrileri büyük bir benzerlik göstermektedir (Şekil-1).

Farmakokinetik Ölçütler ve Biyoeseğerlilik. Serum amlodipin düzeyi değişimleri dikkate alınarak Vasocard, Norvasc ve Istin için saptanmış olan bazı

temel farmakokinetik ölçütler Tablo 1'de gösterilmiştir. Her üç tablet için saptanmış bu farmakokinetik ölçütler çok yakındır ve aralarında bir fark yoktur (Tablo 1).

Tablo 1'de yer alan farmakokinetik ölçütler, farklı formülasyondaki bu üç tabletin biyoeseğer sayılıp sayılmayacaklarını belirlemek için, iki tek-yönlü t-testi ile Istin referans alınarak değerlendirilmiştir.

Tablo: I- Vasocard, Norvasc ve Istin tabletlerini oral yolla alan sağlıklı gönüllülerde elde edilen temel farmakokinetik ölçütler ve tabletlerin biyoeseğerlilik durumları

Farmakokinetik Ölçütler	Istin	Vasocard	Norvasc	Biyoeseğerlilik*		
				Istin/Vasocard	Istin/Norvasc	Vasocard/Norvasc
Eğrinin Altındaki Alan (ng/ml.saat)	127±12	134±9	124±10	Var	Var	Var
Doruk Düzeyi (ng/ml)	2.9±0.2	3.0±0.2	3.0±0.2	Var	Var	Var
Doruk Düzeye Ulaşma Zamanı (saat)	6.3±0.4	6.3±0.4	6.4±0.5	Var	Var	Var
Yarılanma Zamanı (saat)	39±3	41±3	40±3	Var	Var	Var

* Vasocard ve Norvasc tabletlerinin Istin'e ve birbirlerine biyoeseğer olup olmadıkları "çift tek-yönlü t-testi" ($p < 0.05$) ile belirlenmiştir. Vasocard veya Norvasc'in karşılaştırıldığı müstahzara eşdeğer sayılabilmesi için, farmakokinetik ölçütlerinin % 80-125 hudutları içinde kalması koşulu aranmıştır. Bu koşul sağlandığında biyoeseğerlik "var" olarak belirtilmiştir. Değerler ortalama ± standart hata olarak ifade edilmiştir.

Vasocard ve Norvasc için elde edilen farmakokinetik ölçütlerin tümü % 90 güven aralığında referans olarak alınan Istin değerlerinin % 80-125 sınırlarında kalmaktadır (Tablo I). Vasocard ile Norvasc karşılaştırıldığında da biyoyararlanımları arasındaki fark % 20'den küçüktür ve tüm farmakokinetik ölçütler, % 90 güven aralığında, diğerinin % 80-125 sınırları içinde kalmaktadır (Tablo I).

Tabletlerde Miktar Tayini ve In Vitro Çözünürlük.

Üzerlerinde nominal olarak 5 mg amlodipin içerdiği belirtilen Vasocard, Istin ve Norvasc tabletlerinden 6 adetinde miktar ölçümü yapılmıştır. Tabletler üzerlerinde belirtilen miktarlarda amlodipin içermekteydiler. Vasocard tabletlerinde 4.9 ± 0.3 mg, Istin tabletlerinde 5.1 ± 0.1 ve Norvasc tabletlerinde ise 5.1 ± 0.2 mg amlodipin bulunmuştur.

Tabletlerin içerdikleri amlodipin'in in vitro çözünürlük oranları, yapay mide sıvısında 37°C ve pedal yöntemi ile incelenmiştir. Vasocard, Norvasc ve Istin tabletlerinin amlodipin içeriklerinin 30 dakikadaki çözünürlüğü, sırayla, % 91 ± 3 (N=6), % 86 ± 4 (N=6) ve % 86 ± 3 (N=6) kadardı ve aralarında anlamlı bir fark yoktu.

Tartışma

Bu çalışmadan elde edilen bulgular incelenen Vasocard, Norvasc ve Istin tabletlerinin üzerlerinde belirtilen miktarlarda ve eşit olarak amlodipin içerdiklerini, tabletlerin amlodipin içeriklerinin tama yakınının yapay mide sıvısında çözüldüğünü, bu tabletlerin sağlıklı gönüllülerde oral kullanımları sonrasında biyoyararlanımlarının ve temel farmakokinetik özelliklerinin benzer olduğunu göstermektedir.

Oral yolla alınan amlodipin'in % 60-65 gibi bir oranda emildiği ve dolaşımında 4-10 saatte doruk düzeye ulaştığı ve yarılanma zamanı 31-48 saat arasında olacak şekilde serum düzeyinin düştüğü önceki çalışmalardan bilinmektedir¹⁻³. Bizim bu çalışmamızda 5 mg amlodipin içeren Vasocard tabletlerini alan gönüllülerde amlodipin 6.3 ± 0.3 saatte doruk düzeyine ulaşmıştır (Tablo I). Istin ve Norvasc tabletlerini alanlarda da doruk düzeye ulaşma zamanı Vasocard alanlardakine benzerdir (Tablo II) ve literatür bilgileri¹⁻³ ile büyük uyum içindedir. Üç tablet formülasyonu ile serumda oluşan amlodipin doruk düzey değerleri aynıdır (Tablo I) ve literatürde 5 mg amlodipin ile bildirilmiş değerlerle uyumludur⁹. Bu bulgular oral yolla Vasocard, Norvasc ve Istin alınması sonrası amlodipin'in emilme hızı ve oranının aynı ya da çok yakın olduğunu göstermektedir.

Serum amlodipin düzeyi değişim eğrilerinde (Şekil-1) üç farklı tablet için bulunan EAA değerleri

birbirine yakındır (Tablo I). Amlodipin düzeyi değişim eğrilerinde 12-120 saatler arasında serum amlodipin düzeyi düşmesinden hesaplanan yarılanma zamanları da 3 tablet formülasyonu ile birbirine çok yakındır (Tablo I). Daha önceki çalışmalarda amlodipin'in yarılanma zamanı 31-48 saat arasında bildirilmiştir². Bizim bulgularımız bunları teyit etmektedir.

Çalışmada oral biyoyararlanımlarını incelemiş olduğumuz ve üretici firmalarınca 5 mg amlodipin'e eşdeğer amlodipin besilat içerdiği belirtilen her üç tablette de yapılan miktar tayini ile belirtilen miktarlarda amlodipin içerdikleri bulunmuştur. Bu tabletlerinin yapay mide sıvısında in vitro çözünürlükleri arasında fark yoktur ve amlodipin içerikleri mide sıvısında 30 dakika içinde % 90 oranında çözünmektedir (bulgulara bakınız). Bu bulgular incelenen üç farklı amlodipin tabletin kimyasal ve farmasötik eşdeğerlikte olduklarını göstermektedir.

Piyasadaki farmasötik eşdeğerlikteki müstahzarlarının "biyoeşdeğer" olup olmadıkları günümüzde önemle üzerinde durulan ve çeşitli yönleri ile tartışılan en önemli sorunlardan biridir. Farmasötik bakımdan eşdeğer olan müstahzarların biyoyararlanımlarının farklılık göstermesi tedavinin yetersizliğine (biyoyararlanımın azlığında) veya toksik etkiler görülmesine (biyoyararlanımın fazlalığında) neden olabilmektedir. Biyoeşdeğerlilik, farmasötik olarak eşdeğer (bir aktif maddeyi aynı miktarda ve aynı farmasötik şekliyle) formülasyonların etkilerinin şiddet ve güven yönünden de farksız olduğu durumları ifade eder^{6,8}. Farmakolojik etkinin şiddetini belirleyen temel etken ise, ilacın dolaşımdaki (dolayısıyla da etki yerindeki) düzeyidir. Bu farmakodinamik kural biyoeşdeğerlilik kavramına uygulandığında, içermiş olduğu aktif bileşimini aynı hız ve aynı miktarda dolaşıma ulaştıran, yani biyoyararlanımları benzer olan, müstahzarların farmakolojik etkilerinin de benzer olacağı kabul edilir. Bu özelliklerdeki müstahzarlar da biyoeşdeğer sayılırlar. Biyoeşdeğerlilik çalışmalarında, karşılaştırılan müstahzarların biyoeşdeğer sayılması için, biyoyararlanımla ilgili farmakokinetik ölçütlerin farklarının \pm % 20'den büyük olmaması ve çift-tek yönlü test yöntemi ile incelendiklerinde % 90 güvenlik aralığında belli bir sınır içinde kalması koşulu aranır⁶⁻⁸. Bu sınır, kısmen bilimsel dayanağı içermekle beraber, her ülkenin bu konu ile ilgili mevzuatında belirtilmektedir. Ülkemizde yakın zaman önce çıkarılmış olan yönetmelikte⁸ eşdeğerlilik için % 80-125 sınırı belirlenmiştir.

Vasocard, Norvasc ve Istin tabletlerini alan gönüllülerde serumda amlodipin düzeyi değişim eğrilerinin çakışması (Şekil-1), doruk düzey

değerlerinin ve doruk düzeye ulaşma ve yarılanma zamanlarının aynı oluşu (Tablo I) biyoeşdeğer sayılmaları için aranan özellikleri tam olarak karşılamaktadır. Diğer bir ifade ile, her üç tableti alanlarda da tabletlerin içerdiği aktif madde olan amlodipin, aynı hız ve miktarda dolaşıma ulaşmakta ve aynı hızla dolaşımdan uzaklaşmaktadır (Tablo I). Bu nedenle Vasocard, Norvasc ve Istin tabletlerini alanlarda, farmakolojik etkinin şiddeti ve güvenliği yönünden farklılık beklenmez. Her üç tableti alanlarda da 24. saatteki serum amlodipin düzeyinin benzer oluşu (Şekil-1), uzun süreli günlük tek doz kullanım sırasında da, serumdaki kararlı amlodipin düzeylerinin her üç tablet ile benzer olacağını göstermektedir. Vasocard ile elde edilen farmakokinetik ölçütler, Norvasc ile elde edilen farmakokinetik ölçütler referans alınarak, çift tek yönlü test yöntemi (% 90 güven aralığı ve $p < 0.05$) ile incelendiğinde % 80-125 hudutlarında kalmaktadır. Vasocard ile elde edilen farmakokinetik ölçütler, Istin referans alınır da % 80-125 hudutları içinde (Tablo I) kalmaktadır. Norvasc ile elde edilen farmakokinetik ölçütlerin tümü, Istin referans alındığında % 80-125 hudutları içinde kalmaktadır. Bu bulgular, Vasocard'ın Norvasc ve Istin'e biyoeşdeğer olduğunu göstermektedir. Benzer olarak Norvasc da hem Vasocard ve hemde Istin ile eşdeğerdir.

Sonuç olarak; bu çalışmada elde edilmiş olan bulgular, incelenmiş olan 5 mg amlodipin içeren Vasocard ve Norvasc tabletlerinin kimyasal, farmasötik eşdeğerlikte ve biyoeşdeğer tabletler olduğunu göstermektedir. Bu iki yerli üretim amlodipin tabletinin farmakokinetik özellikleri yabancı üretim Istin ile de büyük benzerlik göstermektedir ve onunla da biyoeşdeğerdirler. Tedavide Vasocard ya da Norvasc tabletlerinin

kullanılmasının farmakolojik etkilerde şiddet ve güven yönünden bir fark yaratmayacağı söylenebilir.

Doç. Dr. Levent BÜYÜKUYSAL
Uludağ Üniversitesi Tıp Fakültesi
Farmakoloji ABD
Tel: 0-(224)-4428190 Fax: 0-(224)-4428189
16059 Görükle / BURSA

Kaynaklar

1. Murdoch D, Heel RC: Amlodipine: A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutics use in cardiovascular disease. *Drugs* 41(3):478-505, 1991
2. Meredith PA, Elliott HL: Clinical pharmacokinetics of amlodipine. *Clin Pharmacokinet* 22(1):22-31, 1992
3. Burges R, Moisey D: Unique pharmacologic properties of amlodipine. *Am J Cardiol* 73:2A-9A, 1994
4. Shimooka K, Sawada Y, Tatematsu H: Analysis of amlodipine in serum by a sensitive high-performance liquid chromatographic method with amperometric detection. *J Pharmaceut&Biomed Analysis* 7(11):1267-1277, 1989
5. Ayanoğlu G: Farmakokinetik. In Ayanoğlu G (çev): *Biyofarmasötik ve Klinik Farmakokinetik*, Ankara, 1981, pp 1-13
6. Metzler CM: Statistical criteria, In Welling PG, Francis LS, Dighe SV(eds): *Pharmaceutical Bioequivalence*, New York, Marcel Dekker Inc 1991, pp 67-80
7. Dighe SV, Adams WP: Bioequivalence. A United States Regulatory perspective, In Welling PG, Francis LS, Dighe SV (eds): *Pharmaceutical Bioequivalence*, New York, Marcel Dekker Inc 1991, pp 347-380
8. Farmasötik Müstahzarların Biyoyararlanım ve Biyoeşdeğerliliği Değerlendirilmesi Hakkında Yönetmelik. *Resmi Gazete* 21942:23-36, 1994 (27 Mayıs)
9. Williams DM, Pharm D, Cebeddu LX: Amlodipine pharmacokinetics in healthy volunteers. *J Clin Pharmacol* 28:990-994, 1988