

Thesis Title Bioequivalence Study of the Generic Quinapril Hydrochloride 20-mg Tablet and the Innovator Accupril® in Healthy Thai Male Volunteers

Author Miss Nayada Nasangiam

Degree Master of Science (Pharmacology)

Thesis Advisory Committee

Assoc. Prof. Noppamas Rojanasthien, M.D. Chairperson

Assoc. Prof. Dr. Supanimit Teekachunhatean, M.D. Member

Assist. Prof. Dr. Sukit Roongapinun, M.D. Member

Prof. Apichart Sukanthasarn, M.D. Member

ABSTRACT

The bioequivalence of two oral formulations of 20-mg quinapril HCl was performed in 24 healthy Thai male volunteers following a single-dose, randomized, two-way crossover design. Quinapril is an angiotensin converting enzyme (ACE) inhibitor approved for the treatment of hypertension and heart failure. The generic quinapril to be tested and the reference were Quinaril® (Biolab Co. Ltd, Bangkok, Thailand) and Accupril®, respectively. Both test and reference formulations were administered to each subject after an overnight fasting on the study day separated by a 1-week washout period. Serial blood samples were collected prior to and at 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 15 and 24 hrs post dose. Plasma quinapril and its active metabolite quinaprilat concentrations were determined by high performance liquid chromatography with UV detection. The quantification limit for quinapril and quinaprilat were 10 ng/ml and 20 ng/ml, respectively. Individual concentration - time profiles were depicted and the pharmacokinetic parameters were analyzed by noncompartmental analysis. The pharmacokinetic parameters were tested for bioequivalence by the two-way analysis of variance (ANOVA) using logarithmically transformed data of the AUC and C_{max} as well as untransformed T_{max} .

The results showed that the median T_{max} for quinapril and quinaprilat were 0.5 h and 1.4 - 1.5 h, respectively. There were no significant differences of the T_{max} for quinapril and quinaprilat between the two preparations based on the mean (90% CI) for T_{max} differences of (-0.04) [(-0.14) – 0.07] hrs and (-0.05) [(-0.20) – 0.09] hrs, within the stipulated bioequivalence range of ± 0.14 and ± 0.30 hrs, respectively. The plasma concentration-time profiles and AUC of quinaprilat were higher and the elimination half-life was longer than quinapril. The mean (90% CI) for the ratios $\frac{Test}{Reference}$ of quinapril were 0.99 (0.89-1.10), 0.99 (0.90-1.09) and 1.01 (0.90-1.14), respectively for AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} . Similarly, the corresponding values for quinaprilat were 0.95 (0.90-1.01), 0.95 (0.90-1.01) and 1.03 (1.00-1.07), respectively. These values were within the bioequivalence range of 0.80 - 1.25, thus, the study demonstrated the bioequivalence of the two preparations.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	การศึกษาชีวสมมูลของยาสามัญคิโนนาพริลไฮโดรคลอไรด์ ขนาด 20 มิลลิกรัมชนิดเม็ดเปรียบเทียบกับยาต้นแบบ Accupril® ในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดี	
ผู้เขียน	นางสาวณัญญา นาเสงี่ยม	
ปริญญา	วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (เภสัชวิทยา)	
คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	รศ. พญ. นพมาศ โรจนเสถียร	ประธานกรรมการ
	รศ. ดร. นพ. ศุภนิมิต ทิมชอุณหเถียร	กรรมการ
	ผศ. ดร. นพ. สุกิจ รุ่งอภิรัตน์	กรรมการ
	ศ. นพ. อภิชาติ สุกนธสรทรัพย์	กรรมการ

บทคัดย่อ

คิโนนาพริลไฮโดรคลอไรด์เป็นยาที่ออกฤทธิ์ยับยั้งการทำงานของเอนไซม์แอนจิโอเทนซินคอนเวอร์ติงและมีข้อบ่งชี้ในรักษาผู้ป่วยโรคความดันโลหิตสูงและโรคหัวใจล้มเหลว การศึกษานี้เป็นการศึกษาชีวสมมูลของยาสามัญคิโนนาพริลไฮโดรคลอไรด์ชนิดรับประทานขนาด 20 มิลลิกรัม ในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดี 24 คน โดยอาสาสมัครแต่ละคนจะได้รับยาสามัญคิโนนาพริลไฮโดรคลอไรด์ ที่ผลิตในประเทศ และยาต้นตำรับแอกคูพริว โดยวิธีสุ่มไขว้ แบบสองช่วงและสองระยะ เว้นระยะห่างของการศึกษาแต่ละครั้งนาน 1 สัปดาห์ อาสาสมัครจะได้รับยาหลังงดน้ำและอาหาร และจะถูกเก็บตัวอย่างเลือดที่เวลา 0.5, 0.75, 1, 1.25, 1.5, 1.75, 2, 2.25, 2.5, 3, 4, 6, 8, 10, 12, 15 และ 24 ชั่วโมง ทำการวิเคราะห์หาระดับยาคิโนนาพริลและคิโนนาพริลแลทซึ่งเป็นตัวยาออกฤทธิ์ ในพลาสมาโดยวิธีโครมาโตกราฟีชนิดของเหลวสมรรถนะสูงที่เชื่อมต่อกับเครื่องวัดแสงยูวี สามารถวัดค่าระดับยาในเลือดต่ำสุดของยาคิโนนาพริลและคิโนนาพริลแลทได้ระดับ 10 และ 20 นาโนกรัมต่อมิลลิลิตร นำความเข้มข้นของยาที่เวลาต่างๆ มาประเมินค่าทางเภสัชจลนศาสตร์โดยการวิเคราะห์ที่ใช้แบบจำลองไม่ใช้ห้อง (noncompartmental model) การวิเคราะห์ทางสถิติเพื่อหาชีวสมมูลของยาจะเปรียบเทียบค่าทางเภสัชจลนศาสตร์ระหว่างยาทดสอบและยาต้นตำรับโดยใช้การวิเคราะห์ความ

แปรปรวน(อะโนวา) สองทาง ช่วงชีวิตสมมูลที่ยอมรับได้ คือ ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 90 ของ สัดส่วนของพื้นที่ใต้กราฟและความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดระหว่างยาทดสอบและยาค้นตำรับ อยู่ในช่วง 0.8-1.25 ผลการศึกษาพบว่าค่ามัธยฐานของเวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือดของ ยาควินาพริลและควินาพริลแลทมีค่าเท่ากับ 0.5 ชั่วโมงและ 1.4 - 1.5 ชั่วโมง ตามลำดับ และค่าเฉลี่ย ของความแตกต่างของเวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือดระหว่างยาทดสอบและยาค้นตำรับ (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 90) มีค่าเท่ากับ (-0.04) [(-0.14) – 0.07] ชั่วโมง และ (-0.05) [(-0.20) - 0.09] ชั่วโมง ซึ่งอยู่ในช่วงชีวิตสมมูลที่ยอมรับได้คือ ± 0.14 ชั่วโมง และ ± 0.30 ชั่วโมง ตามลำดับ ส่วนค่าเฉลี่ย (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 90) ของสัดส่วนของพื้นที่ใต้กราฟที่เวลา 0-24 ชั่วโมง, พื้นที่ ใต้กราฟที่เวลา 0-สองสัปดาห์ และความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดระหว่างยาทดสอบ/ยาค้นตำรับ ของยาควินาพริลมีค่าเท่ากับ 0.99 (0.89 -1.10), 0.99 (0.90 – 1.09) และ 1.01 (0.90-1.14) ตามลำดับ และสำหรับยาควินาพริลแลทมีค่าเท่ากับ 0.95 (0.90 -1.01), 0.95 (0.90 – 1.01) และ 1.03 (1.00-1.04) ตามลำดับ ซึ่งค่าเหล่านี้อยู่ในช่วงค่าชีวิตสมมูลที่ยอมรับ ดังนั้นการศึกษานี้จึงสรุปได้ว่ายาทั้งสอง ตำรับมีชีวสมมูลกัน