

Revista Mexicana de Cardiología

Volumen
Volume 14

Número
Number 2

Abril-Junio
April-June 2003

Artículo:

Estudio de bioequivalencia entre dos
medicamentos para administración oral
de lisinopril tabletas (Alfaken® y
Prinivil®) en voluntarios sanos

Derechos reservados, Copyright © 2003:
Asociación Nacional de Cardiólogos de México, AC

**Otras secciones de
este sitio:**

- 👉 [Índice de este número](#)
- 👉 [Más revistas](#)
- 👉 [Búsqueda](#)

***Others sections in
this web site:***

- 👉 [Contents of this number](#)
- 👉 [More journals](#)
- 👉 [Search](#)



Medigraphic.com

Estudio de bioequivalencia entre dos medicamentos para administración oral de lisinopril tabletas (Alfaken® y Prinivil®)* en voluntarios sanos

Juan Ángeles Uribe,** Benjamín Nájera Islas***

RESUMEN

Se comparó la biodisponibilidad de dos preparaciones orales de lisinopril: Alfaken® y Prinivil®, designada esta última por la Secretaría de Salud, como medicamento de referencia (innovador), en cumplimiento a la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA-1-1998 en voluntarios sanos de sexo masculino. De acuerdo a un protocolo que contempla un diseño doble ciego cruzado y con distribución al azar, todos los voluntarios recibieron una dosis única de 20 mg (2 tabletas de 10 mg) de cada una de las preparaciones, por dos periodos, con un intervalo entre ellos de dos semanas (14 días) de lavado, con objeto de eliminar todo el fármaco ingerido en la primera administración. Con objeto de poder determinar la curva farmacocinética, tanto del medicamento en estudio como del de referencia, y previa colocación de un catéter en una vena del antebrazo, se le tomó a cada voluntario una muestra de sangre venosa con heparina (tiempo 0), antes de la administración oral del medicamento, y después de su administración, se les tomaron otras muestras en idénticas condiciones. Las muestras fueron analizadas con un cromatógrafo de líquidos de alta resolución con acople de espectrómetro de masas, y un método previamente validado, que demostró su capacidad para cuantificar al lisinopril, de manera lineal, exacta y precisa en un intervalo de concentraciones de 3 a 280 ng/mL. El análisis estadístico permitió calcular los parámetros farmacocinéticos del ABC_{0-t} (1087.4 ± 428.3 y 1120.2 ± 433.1 ng hora/mL), ABC_{0-∞} (1136.8 ± 423.6 y 1169.0 ± 433.4 ng hora/mL), C_{max} (90.0 ± 43.3 y 90.8 ± 36.3 ng/mL), T_{max} (7.1 ± 0.63 y 6.6 ± 1.4 horas), t_{1/2} (6.9 ± 1.8 y 6.9 ± 1.7 horas), Ke (0.11 ± 0.02 y 0.11 ± 0.02 1/hora) y TMR 11.9 ± 1.6 y 11.8 ± 1.7 horas) para Alfaken® y Prinivil® respectivamente, que llevaron a la conclusión de que ambos medicamentos, que contienen lisinopril, son bioequivalentes.

Palabras clave: Lisinopril, inhibidores ECA, bioequivalencia, farmacocinéticos.

ABSTRACT

The Bioavailability of two oral preparations of Lisinopril, Alfaken® and Prinivil®, was assessed and compared in 24 healthy male volunteers, being the latter product the one designated by Mexican Health Authorities as the Reference Drug Product. Both products successfully met the requirements of the Norma Oficial Mexicana (Mexican Official Standards) NOM-177-SSA-1-1998. Based on a single dose, randomized, two-way crossover design, volunteers received a 20-mg dose (two 10-mg tablets) of each study drug for two periods with a washout of two weeks (14 days) between each period in order to eliminate the drug taken in the previous period. Aimed at withdrawing blood samples in order to assess the pharmacokinetic profile for the study and reference drug products, a catheter was introduced in the forearm vein. Blood samples were obtained before the drug product administration (time zero) and at 0.5, 1, 2, 4, 6, 7, 8, 12, 24, 36, 72, 96, 120, and 144 hours after the dose. Lisinopril plasma concentration was determined by means of a validated reliable LC-MS analytical method. Results showed that the method successfully met the accuracy and linearity requirements for lisinopril within a concentration range between 3 and 280 ng/mL. The Bioavailability parameters were calculated for both products plasma profile data with noncompartmental methods by using statistical software WinNonlin v 3.3. Results obtained for Alfaken® and Prinivil® respectively are the following: AUC_{0-t} (1,087.4 ± 428.3 and 1,120.2 ± 433.1 ng h/mL), AUC_{0-∞} (1,136.8 ± 423.6 and 1,169.0 ± 433.4 ng h/mL), C_{max} (90.0 ± 43.3 and 90.8 ± 36.3 ng/mL), T_{max} (7.1 ± 0.63 and 6.6 ± 1.4 h), t_{1/2} (6.9 ± 1.8 and 6.9 ± 1.7 h), Ke (0.11 ± 0.02 and 0.11 ± 0.02 h⁻¹), MRT (11.9 ± 1.6 and 11.8 ± 1.7 h).

Bioequivalent statistics showed that AUC and Cmax log parameters met the bioequivalence criteria of Two one-sided t-test: p < 80% (p ≤ 0.05); p > 125% (p ≤ 0.05), 90% Confidence Interval (80-125%) and Power (p > 0.80). The comparison of the above results permitted to attain the conclusion that both products are bioequivalent.

Key words: Lisinopril, ACE inhibitors, bioequivalence, pharmacokinetics.

* Alfaken® y Prinivil®, son marcas registradas de Laboratorios Kendrick, SA y Merck Sharp and Dhome de México, SA, respectivamente.

** Centro AF de Estudios Tecnológicos, SA de CV, México D.F.

*** Asociación Mexicana para la Investigación Clínica, AC, Pachuca, Hgo.

INTRODUCCIÓN

Lisinopril es un fármaco inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina I (ECA), relativamente inactiva, en angiotensina II, sustancia con potente acción vasoconstrictora, consiguiendo con ello, reducir la presión arterial, principalmente al actuar sobre el sistema renina-angiotensina-aldosterona, al disminuir la concentración de esta última. Igualmente, mejora los síntomas y signos de la insuficiencia cardiaca, de ahí que se utilice también, en pacientes que no responden adecuadamente al tratamiento, conjuntamente con digitálicos y diuréticos.^{1-5,7,8}

El lisinopril es un polvo blanco, cristalino, con peso molecular de 441.52, soluble en agua, escasamente soluble en metanol y prácticamente insoluble en etanol.^{2,6}

Químicamente es el dihidrato de 1-[-N2-[(S)-1 carboxi-3-fenilpropil]-L-lisil L-prolina y su fórmula empírica es $C_{21}H_{31}N_3O_5 \cdot 2H_2O$.^{1,2}

El objetivo de este estudio fue determinar la bioequivalencia entre dos medicamentos distintos que contenían lisinopril a las mismas concentraciones y comprobar si sus patrones farmacocinéticos plasmáticos, tienen una semejanza tal que pueda decirse de ellos que son bioequivalentes.

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño experimental

Se investigó la bioequivalencia que pudiese existir entre dos productos que contenían lisinopril, a través de un estudio de dosis única, por vía oral, bajo condiciones de ayuno, cruzado (2 x 2), con dos tratamientos, dos periodos, dos secuencias, con asignación al azar de las secuencias y con un periodo de lavado de dos semanas (14 días) entre cada dosis, para conseguir la total eliminación del producto, en 24 sujetos voluntarios sanos, adultos y de sexo masculino.

El material de prueba consistió en tabletas de Alfaken® de 10 mg, fabricadas por Laboratorios Kendrick, SA, con número de lote 010201, y fecha de caducidad de febrero del 2003 proporcionadas por el laboratorio productor en su envase comercial y, como medicamento de referencia, innovador, designado por la Secretaría de Salud, se utilizaron tabletas de Prinivil® de 10 mg fabricadas por Merck Sharp and Dohme de México SA de CV, del lote 883HA y fecha de caducidad del 7 de diciembre del 2002, adquiridas por el Centro AF de Estudios Tecnológicos, SA (CAFET), en plaza.

Debido a que la biodisponibilidad de lisinopril por vía oral es de aproximadamente 25% de la dosis administrada, a que las concentraciones plasmáticas alcanzadas después de una administración oral de 10 mg de lisinopril son bajas (entre 1 y 40 µg/L) y, a que la mayoría de las metodologías analíticas disponibles no presentan suficiente sensibilidad para una caracterización completa del perfil plasmático,^{9,11,16-22} para realizar el estudio de bioequivalencia se administró una dosis única de 20 mg (2 tabletas de 10 mg), que permite una apropiada detección de lisinopril en las muestras plasmáticas. Dicha dosis no presenta riesgo de un efecto tóxico en voluntarios sanos, ya que es considerada como posología terapéutica en el manejo de la hipertensión arterial y diversos estudios farmacológicos y farmacocinéticos han utilizado 20 mg de lisinopril, como una de las dosis más representativas de su posología (de 10 a 80 mg en un día).^{2,9,15-20}

Se realizaron pruebas de valoración y uniformidad de contenido en ambos medicamentos, conforme a lo descrito en la United States Pharmacopea, utilizándose el método de disolución para lisinopril tabletas descrito en la USP 24 p. 980, el cual se adaptó y validó para este propósito. Se verificó que la valoración de ambos medicamentos no difiriera en más de 5% y que cumplieran con los requisitos de la uniformidad de contenido, según lo indicado en la monografía del medicamento en la USP 24. Los valores del porcentaje cuantificado de lisinopril fueron de 101.8 para el medicamento de prueba y de 102.2 para el de referencia, comprobándose también la uniformidad de unidad de dosificación, con porcentajes cuantificados promedio de 99.9 para el medicamento de referencia y 101.5 para el de prueba. Además, se compararon los perfiles de disolución usando las condiciones descritas en la USP 24 y comparándolas de acuerdo a lo indicado en la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998,¹⁰ haciéndose la detección y cuantificación del fármaco con un equipo de cromatografía de líquidos de alta resolución con un detector UV.

Además de las tomas de muestras biológicas, se midió la presión arterial en posición sentada, la frecuencia del pulso, la frecuencia respiratoria y la temperatura oral, en la hora previa a la administración del medicamento y después de 1.5, 2.5, 4.5, 6.5, 8.5, 12.5, 24.5, 36.5, 48.5, 72.5, 96.5, 120.5 y 144.5 horas de administrada la dosis.

Con objeto de poder determinar la curva farmacocinética del medicamento a evaluar, tanto del innovador como del que se encontraba en estudio, a cada vo-

luntario, con 10 horas de ayuno como mínimo, antes de la administración oral de 20 mg de lisinopril como dosis única (hora 0), se les tomó, previa colocación de un catéter, una muestra de 10 mL de sangre venosa en tubos conteniendo heparina como anticoagulante, así como en las muestras obtenidas durante las primeras 12 horas, es decir, a las 0.5, 1.0, 2.0, 4.0, 6.0, 7.0, 8.0 y 12.0, mientras que el resto de las muestras obtenidas a las 24.0, 36.0, 48.0, 60.0, 72.0, 96.0, 120.00 y 144.0 horas, se extrajeron por venopunción.

Selección de sujetos

Se invitó a participar entre la población general, a sujetos de sexo masculino, voluntarios, entre 18 y 55 años de edad, que gozaran de buena salud, con base a los resultados de una historia clínica completa, así como a estudios de laboratorio, radiografías de tórax y electrocardiograma de 12 derivaciones.

El peso corporal tenía que ser proporcional a su estatura con un $\pm 10\%$ del peso ideal y de acuerdo a la determinación del índice de masa corporal (Quetelet).

Los valores de laboratorio no podían estar fuera del $\pm 10\%$ del intervalo normal y sus signos vitales deberían estar comprendidos, para la presión diastólica, entre 60 y 90 mmHg, con una frecuencia del pulso entre 55 y 100 latidos por minuto.

Así mismo, los sujetos tenían que haber sido completamente informados de los posibles riesgos y beneficios de su participación y haber aceptado voluntariamente y por escrito, su inclusión en el estudio, mediante la firma de su consentimiento informado, debiendo contar además, con disponibilidad para participar durante la totalidad del estudio, si bien podían abandonar éste si así lo decidiesen.

Se excluyeron del estudio los sujetos con historia de hipersensibilidad al medicamento en estudio o a cualquier otro inhibidor de la ECA; con antecedentes de padecimientos cardiovasculares, renales, hepáticos, metabólicos, gastrointestinales, neurológicos, endocrinos, hematopoyéticos o cualquier tipo de anemia, enfermedad mental u otras anormalidades orgánicas; sujetos que requirieran algún otro medicamento, además del que se estudia, o que hubieran sido expuestos a agentes conocidos como inductores o inhibidores de sistemas enzimáticos hepáticos o que hubiesen tomado medicamentos potencialmente tóxicos dentro de los 30 días previos al inicio del estudio; que tomaron cualquier medicamento, dentro de los 14 días o 7 vidas medias (el que fuese más largo) previos al inicio del estudio; sujetos que fueron hospitalizados por cualquier razón o que estuvieron

gravemente enfermos dentro de los 60 días previos al inicio del estudio; que hubieran recibido un medicamento de investigación dentro de los 30 días previos al inicio del estudio; que hubiesen donado o perdido 450 mL o más de sangre dentro de los 60 días previos al inicio del estudio;¹³ que hubieran fumado tabaco, o que hayan tomado bebidas o alimentos que contengan xantinas (café, té, cocoa, chocolate, mate, refrescos de cola, etc...) o consumido alimentos asados al carbón dentro de las 48 horas previas a la administración de la dosis¹⁴ y sujetos con historia reciente de abuso de drogas, incluyendo alcohol.

Después de que cada candidato aceptó participar y firmó el consentimiento informado, por asignación aleatoria utilizando una tabla de números aleatorios, se les dieron sus correspondientes números en el estudio, dándoles las instrucciones a seguir en lo referente a la alimentación, hasta el día de su ingreso.

Dieciséis horas antes de la administración del medicamento (inicio del estudio), los voluntarios fueron internados en la Unidad de la Asociación Mexicana para la Investigación Clínica, AC (AMIC) en Pachuca, Hgo., y durante 96 horas después de su administración, con dos retornos ambulatorios a las 120 y 144 horas después de la administración del fármaco, pudiendo ingerir únicamente las bebidas autorizadas y comer los alimentos programados, siendo la ingesta de agua *ad libitum* en el periodo de confinamiento predosis, previo al inicio del ayuno.

Asignado el número correspondiente, a cada voluntario, se canalizó una vena de la flexura del codo y de acuerdo al protocolo, se obtuvo la muestra de sangre hora 0 (predosis) y posteriormente se administraron dos tabletas de 10 mg, tanto del medicamento innovador como del de prueba a los voluntarios, de acuerdo a la tabla de asignaciones de tratamiento, procediéndose a la toma de muestras a los tiempos marcados por el protocolo, así como el régimen alimenticio y de ingesta de líquidos.

Durante todo el tiempo de duración de este periodo se vigiló la aparición de cualquier síntoma presente en los voluntarios que pudiera hacer sospechar la presencia de un evento adverso, anotándose en la correspondiente forma de reporte adverso.

Para el periodo de lavado-eliminación del fármaco en que los voluntarios estuvieron fuera de la unidad (14 días), se les proporcionó a cada uno de ellos una hoja de indicaciones generales que además incluía indicaciones específicas de alimentación y sobre el no uso de medicamentos.

El segundo periodo de la prueba se llevó a cabo siguiendo las mismas actividades y logística que en el

primer periodo, donde los sujetos recibieron el medicamento de prueba o referencia de acuerdo a la asignación de tratamientos. Todos los voluntarios recibieron tanto el medicamento de prueba como el de referencia. Al término de cada periodo, se hizo una evaluación clínica completa y se buscó la aparición de síntomas que hicieran sospechar la presencia de algún evento adverso de presentación tardía.

Las muestras de sangre, colectadas en tubos que contenían heparina, se mantuvieron en refrigeración (2 a 8°C) durante un máximo de 60 minutos antes de centrifugarlas. Una vez centrifugadas, se depositó el plasma obtenido en un criotubo, almacenándose inmediatamente a $-40^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$.

Las muestras congeladas se empacaron con bióxido de carbono sólido (hielo seco), aproximadamente a una temperatura de -60°C dentro de un contenedor térmico, el cual tenía un sensor de temperatura para el registro de la misma durante su transporte a las instalaciones del Centro AF de Estudios Tecnológicos, SA (CAFET), en México, DF.

Llegadas las muestras a CAFET, se procedió a la inspección de las mismas y de los registros de temperatura durante la transportación, verificándose en las etiquetas, todo lo referente a número, integridad e identificación de las muestras, transfiriéndose de inmediato a un ultracongelador a $-40^{\circ}\text{C} \pm 5^{\circ}\text{C}$ para su almacenamiento.

CUANTIFICACIÓN PLASMÁTICA DE LISINOPRIL

Análisis farmacocinético

Terminada la fase analítica de cromatografía de líquidos con acople a espectrómetro de masa, se abrió la clave para descodificar los tratamientos y se ordenaron los datos por el número del participante en el estudio y por el medicamento, para obtener los parámetros a evaluar: $\text{ABC}_{0-\infty}$ (área bajo la curva desde el tiempo 0 extrapolada al infinito), ABC_{0-t} (área bajo la curva desde el tiempo 0 hasta el tiempo de la última determinación, 144 h), C_{max} (concentración plasmática máxima), T_{max} (tiempo en alcanzar dicha concentración), así como $t_{1/2}$ (tiempo de vida media de eliminación), K_e (constante de eliminación) y TMR (tiempo medio de residencia).

RESULTADOS

El método analítico utilizado para la cuantificación plasmática en la muestra de lisinopril, para el proce-

so de extracción y análisis cromatográfico, fue desarrollado por el Centro AF de Estudios Tecnológicos, SA y validado según la NOM-177-SSA1-1998, utilizándose como sustancia patrón, un estándar de lisinopril.

La validación se realizó antes de iniciar el análisis de la muestra, en los parámetros de especificidad, linealidad, límite de detección y cuantificación, precisión y exactitud, estabilidad en función del tiempo, en función de ciclos de congelación y descongelación e influencia de hemólisis y demás parámetros exigidos por la NOM-177-SSA1-1998, demostrándose que el método fue capaz de cuantificar el lisinopril de manera lineal, exacta y precisa en un intervalo de concentración de 3 a 280 ng/mL.

El análisis del contenido de lisinopril para los dos medicamentos en estudio y realizado para demostrar que la diferencia de contenido entre el medicamento de referencia y el de prueba no fuese mayor al 5%, se hizo de acuerdo a la USP 24, dando un porcentaje cuantificado para Prinivil® de 102.2 y para el medicamento de prueba de 101.8, y una uniformidad de dosis con un parámetro cuantificado promedio de 99.9 para Prinivil® y 101.5 para el medicamento de prueba, valores que están comprendidos dentro del intervalo que permite la norma.

La administración de lisinopril a la dosis de 20 mg, no produjo alteraciones en los signos vitales cuantificados durante los dos periodos del estudio. El personal médico encargado de la coordinación, llevó a cabo interrogatorios a los voluntarios sobre cualquier síntoma y, se les dieron instrucciones para que durante el periodo de lavado se reportaran, vía telefónica o personalmente en caso de presentar alguna sintomatología,^{23,24} situación ésta que no ocurrió.

Se presentaron como eventos adversos, diarrea, faringitis, cefalea, tos, epistaxis, resfriado común y prurigo por insecto en 13 voluntarios, con intensidad leve en 9 voluntarios y moderada en 4 (2 faringitis, 1 cefalea y 1 prurigo por insectos). Sólo en 3 ocasiones se consideró como probable su relación con los medicamentos en estudio (cefaleas) y en una, como posible (epistaxis).

Hubo un evento adverso serio sin relación con el medicamento administrado. Se trató de un sujeto masculino, de 24 años de edad, que no manifestó sus antecedentes epilépticos durante el interrogatorio de inclusión, dejando de tomar su tratamiento y presentando una crisis convulsiva de intensidad severa, de un minuto de duración, que cedió con 8 mg de diazepam administrados por vía endovenosa y 200 mg de

Cuadro I. Parámetros farmacocinéticos. Promedio aritmético $\pm$ Desviación estándar. Coeficiente de variación (%) N

Parámetro farmacocinético	Prinivil [®] (A)	Alfaken [®] (B)
ABC _{0-∞} (ng hora/mL)	1169.0 $\pm$ 433.4 37.1 24	1136.8 $\pm$ 423.6 37.3 23*
ABC _{0-t} (ng hora/mL)	1120.2 $\pm$ 433.1 38.7 24	1087.4 $\pm$ 428.3 39.4 23
C _{máx} (ng/mL)	90.8 $\pm$ 36.3 0.62 24	90.0 $\pm$ 43.3 4.0 23
T _{máx} (hora)	6.6 $\pm$ 1.4 21.4 24	7.1 $\pm$ 0.63 8.8 23
t _½ (hora)	6.9 $\pm$ 1.7 25.1 24	6.9 $\pm$ 1.8 26.0 23
Ke (1/hora)	0.11 $\pm$ 0.02 22.6 24	0.11 $\pm$ 0.02 18.8 23
TMR (hora)	11.9 $\pm$ 1.6 13.7 24	11.8 $\pm$ 1.7 14.6 23

* El sujeto 7 fue removido en el segundo periodo, que correspondió al medicamento B.
El análisis estadístico¹² se realizó por medio del software WinNonLin[®] y SAS[®].

Tegretol[®] (carbamazepina) cada 24 horas, siendo retirado del estudio, reportándose este evento adverso al patrocinador, la Comisión Interinstitucional de Revisión (CIR) y al Centro Nacional de Farmacovigilancia de la SSA.

A partir de los datos de concentración plasmática de lisinopril y los tiempos reales de toma de muestras, se calcularon diversos parámetros farmacocinéticos bajo un modelo no compartimental, por medio del software WinNonlin[®] versión 3.3, cuyos resultados se muestran en el *cuadro I* y *figura 1*.

El análisis estadístico¹² se realizó por medio del software WinNonLin[®] y SAS[®].

Las conclusiones que se desprenden del análisis estadístico son:

- No se observaron sujetos, con valores extremos en los parámetros farmacocinéticos de ABC y C_{máx}.
- Con base en el ANADEVA del diseño cruzado 2 x 2, se observa que no hay efecto significativo en periodo, secuencia ni formulación (medicamento).
- Los intervalos de confianza al 90% (IC 90%) obtenidos para el cociente de los parámetros de ABC y C_{máx}, se encuentran entre el 80 y 125% y la potencia obtenida es mayor a 0.8.
- Las hipótesis nulas de la prueba *t* doble unilateral de Schuirmann que indican bioinequivalencia, son rechazadas con un nivel de significancia de 0.05.
- Se observa semejanza del efecto farmacodinámico de lisinopril entre ambos medicamentos.

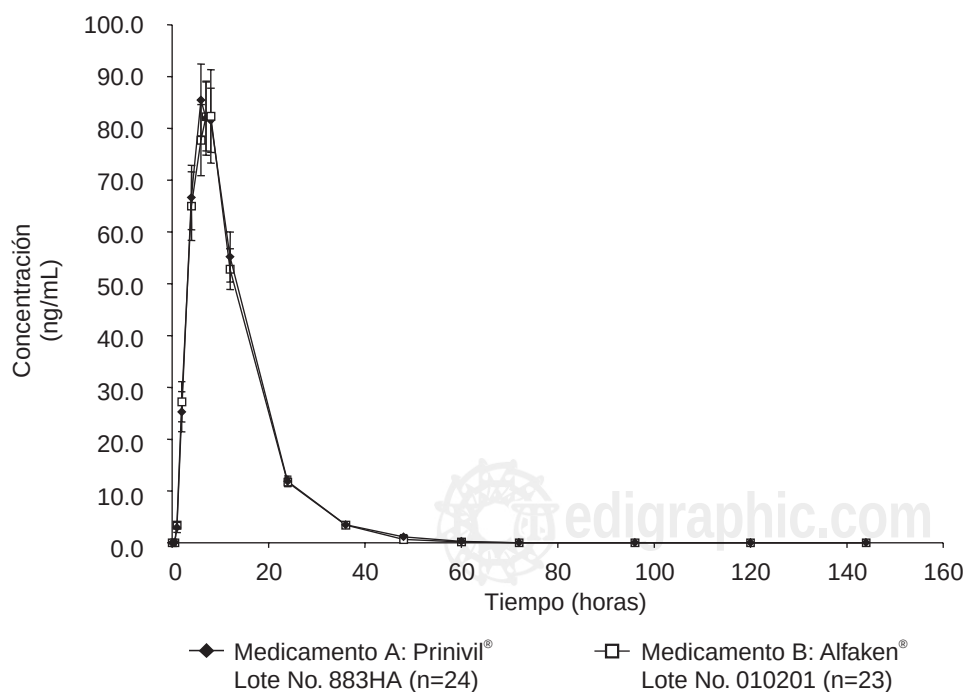


Figura 1. Perfil plasmático promedio $\pm$ error estándar de lisinopril.
(Dosis administrada 20 mg)

Por todo ello y en base a la consideración anteriormente mencionada, se concluye que ambos medicamentos, que contienen lisinopril, el innovador y el de prueba, en el presente estudio son bioequivalentes.

BIBLIOGRAFÍA

1. Wong YC, Charles BG. Determination of the Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor Lisinopril in Urine Using Solid-Phase Extraction and Reversed-Phase High-Performance Liquid Chromatography. *J Chromatogr B Biomed Appl* 1995; 673(2): 306-10.
2. Rosenstein E. *Diccionario de Especialidades Farmacéuticas*. Edición 46. PLM 2001: 1681-84.
3. Noble TA, Murray KM. Lisinopril: a Nonsulphydryl Angiotensin-Converting Enzyme Inhibitor. *Clin Pharm* 1988; 7(9): 659-69.
4. Monografía de Lisinopril. 02-05-2001 disponible en www.rxlist.com
5. Monografía de Lisinopril. Drugdex evaluations 02-05-2001 disponible en www.micromedex.com Drugdex
6. Monografía de Lisinopril Zestoretic R (Lisinopril Zeneca) disponible en URL: <http://www.rxmed.com>
7. Goodman-Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. Editorial McGraw-Hill. Interamericana, Novena edición. 1996; Vol. I y II: 798, 831 y 1869.
8. Thomson AH, Kelly JG, Whiting B. Lisinopril Population Pharmacokinetics in Elderly and Renal Disease Patients with Hypertension. *Br J Clin Pharmacol* 1989; 27, 57-65.
9. Beermann B, Till AE, Gomez HJ, Hichens M, Bolognese JA, Junggren I. Pharmacokinetics of Lisinopril (IV/PO) in Healthy Volunteers. *Biopharmaceutics & Drug Disposition*, 1989; 10: 397-409.
10. Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998. *Diario Oficial de la Federación* 7 de mayo de 1999.
11. *Analytical methods for an in vivo Bioavailability study*. 21 CFR parte 320.29
12. Montgomery D. *Introducción al Control Estadístico de la Calidad*. Grupo Editorial Iberoamericana. 442.
13. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. *DOF* del 6 de enero de 1987.
14. <1090> *In vivo bioequivalence guidance*. USP 25 General chapters page 2165.
15. Saenz-Campos D, Bayes MC, Masana E, Martin S, Barbanoj M, Jane F. Sex related pharmacokinetic and pharmacodynamic variations of lisinopril. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1996; 18(8): 533-8.
16. Laher MS, Mullkerrins E, Hosie J, Conell PA, Smith RP, Swaisland AJ. The effects of age and renal impairment on the pharmacokinetics of coadministered lisinopril and hydrochlorothiazide. *J Hum Hypertens* 1991; (Suppl. 2); 77-84.
17. Bellisant E, Nguyen PC, Giudicelli JF. Pharmacokinetic-Pharmacodynamic model relating lisinopril plasma concentrations to regional hemodynamic effects in healthy volunteers. *J Cardiovasc Pharmacol* 1996; 28(3): 470-8.
18. Mc Lean AJ, Drummer OH, Smith HJ, Froomes P, McNeil JJ. Comparative pharmacokinetics of enalapril and lisinopril, alone and with hydralazine. *J Hum Hypertens* 1989; 3(Suppl. 1): 147-51.
19. Vanderburg MJ, Morris F, Marks C, Kelly JG, Dews IM, Stephens JD. A study of the potential pharmacokinetic interaction of lisinopril and digoxin in normal volunteers. *Xenobiotica* 1988; 18(10): 1179-84.
20. Lancaster SG, Todd PA Lisinopril. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and therapeutic use in hypertension and congestive heart failure. *Drug* 1988; 35(6): 646-69.
21. Sathe P, Venitz J, Lesko L. *Evaluation of Truncated Areas in the Assessment of Bioequivalence of Immediate Release Formulations of Drugs with Long Half-Lives and of Cmax with Different Dissolution Rates*.
22. *Guidance for Industry BA and BE Studies for orally Administered Drug Product-General Considerations*. U.S. Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration, Center for Drug Evaluation and Research. October 2000.
23. *Postmarketing reporting of adverse drug experiences*. Definitions 21 CFR parte 314.80
24. Fortuño CV, Llorens TF, Garibay VM, Valenzuela GGF, Cárdenas LM, Luján EM. Asociación de Médicos en la Industria Farmacéutica AC (AMEIFAC), Asociación Mexicana de Farmacología AC (AMEFAR) 23-6.

Dirección para correspondencia:

Juan Ángeles Uribe

Prolongación Paseo de los Laureles 458-302,
Bosque de las Lomas, Tel. 52-59-60-11
México, 05120, México, D.F.