

Thesis Title Bioequivalence Testing of the Oral Preparations Generic 30 mg Modified-Release Gliclazide and the Innovator (Diamicon MR[®]) Preparations in Healthy Thai Male Volunteers

Author Mr. Thatree Autsavakitipong

Degree Master of Science (Pharmacology)

Thesis Advisory Committee:

Assoc. Prof. Noppamas Rojanasthien	Chairperson
Assoc. Prof. Maleeya Manorot	Member
Assoc. Prof. Dr. Chaichan Sangdee	Member
Assoc. Prof. Dr. Supanimit Teekachunhatean	Member
Asst. Prof. Sukit Roongapinun	Member
Natthiya Hanprasertpong M.D.	Member

Abstract

The bioequivalence of two oral formulations of 30-mg modified-release gliclazide tablets were evaluated: Remicon MR[®] (Ranbaxy Laboratories Limited) as the test and Diamicon[®] MR, as the reference. The two products were administered as a single oral dose according to a randomized two-way crossover design to 18 healthy Thai male volunteers under fasted (without breakfast) and fed conditions (with breakfast). The washout period between each visit was 2 weeks. After drug administration, serial blood samples were collected over a period of 72 hours. Plasma gliclazide concentrations were measured by HPLC and the pharmacokinetic parameters were analyzed by noncompartmental analysis. ANOVA was carried out using logarithmically transformed data of the AUC, C_{max} and untransformed T_{max}. Bioequivalence was obtained according to 90% confidence interval (90% CI) of the difference between formulations within 0.8-1.25 for the AUC and C_{max}. **RESULTS: Fasted state:** The range of the T_{max} between the test and the reference were similar (4-12 h), however, the median T_{max} of the test was slightly faster than those of the reference (6.5 h VS 7 h) and the 90% CI for T_{max} difference was (-1.92)–0.59 (BE range ± 1.5 h). There were no significant differences for

the AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} between the two formulations based on the mean (90% CI) for the ratios $\frac{\text{Test}}{\text{Reference}}$ of 1.00 (0.94-1.06), 0.99 (0.94-1.05) and 1.02 (0.94-1.10), respectively. **Fed state:** The median T_{max} of the test (5h) was faster than that of the reference (7h) with the 90%CI for the T_{max} difference of (-2.18)-(-0.71) (BE range \pm 1.43). The AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} between the two formulations were bioequivalent based on the mean (90% CI) of 1.03 (0.99-1.07), 1.03 (0.99-1.07) and 1.09 (1.05-1.13), respectively. **Food effect:** There were no significant food effect on the rate and extent of absorption of the two modified-release gliclazide formulations. The mean (90% CI) of fed/fasted condition for the test preparation were 1.02 (0.96-1.08), 1.03 (0.96-1.10) and 0.92 (0.86-0.99), respectively for the AUC_{0-t} , $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} . The corresponding values for the reference preparation were 1.05 (0.99-1.12), 1.06 (0.99-1.13) and 0.99 (0.92-1.06), respectively. **In conclusion:** the test and the reference preparations were bioequivalent and there were no food effect on the rate and extent of gliclazide MR absorption.

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	การทดสอบชีวสมมูลของยาไกลคลาไซด์แบบรับประทาน ชนิดออกฤทธิ์เน้นขนาด 30 มิลลิกรัม กับยาคัดค้าน้ำ (ไดอะไมครอน เอมอาร์ [®]) ในอาสาสมัครผู้ชายไทยสุขภาพดี
ผู้เขียน	นายชาติ อัสวาทิพงษ์
ปริญญา	วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต (เภสัชวิทยา)
คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์	

ร.ศ. พญ. นพมาศ โรจนเสถียร	ประธานกรรมการ
ร.ศ. พญ. มาลีมา มโนรอด	กรรมการ
ร.ศ. ดร. ชัยชาญ แสงดี	กรรมการ
ร.ศ. ดร. นพ. สุภณิมา ทิมชอุณหเถียร	กรรมการ
ผ.ศ. นพ. สุกิจ รุ่งอภิรักษ์	กรรมการ
พญ. ณิชยา หาญประเสริฐพงษ์	กรรมการ

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อทดสอบชีวสมมูลของยาไกลคลาไซด์ชนิดออกฤทธิ์เน้น แบบเม็ดขนาด 30 มิลลิกรัม ที่ผลิตจากบริษัทภายในประเทศ (รีไมครอน เอมอาร์[®]; บริษัทแรนแบคซี แลปบอราทอรี จำกัด) เปรียบเทียบกับยาคัดค้าน้ำ (ไดอะไมครอน เอมอาร์[®]; บริษัทเซอร์เวียร์ ประเทศไทย จำกัด) การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์และชีวสมมูลทำในอาสาสมัครผู้ชายไทยสุขภาพดีจำนวน 18 คน การศึกษาจะแบ่งเป็น 2 แบบ โดยแบบแรกจะไม่ให้อาหารก่อนการให้ยาและอาสาสมัครแต่ละคนจะได้รับการสุ่มไขว้เพื่อได้รับยาไกลคลาไซด์จากทั้งสองบริษัทโดยการรับประทาน ส่วนแบบที่ 2 อาสาสมัครจะได้รับอาหารเข้าก่อนการให้ยาและอาสาสมัครแต่ละคนจะได้รับการสุ่มไขว้เพื่อได้รับยาไกลคลาไซด์จากทั้งสองบริษัทโดยการรับประทาน โดยการศึกษาแต่ละครั้งมีระยะห่างกันอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ตัวอย่างเลือดจะเก็บในช่วง 72 ชั่วโมง นำตัวอย่างเลือดไปตรวจวัดความเข้มข้นของยาไกลคลาไซด์ด้วยวิธีโครมาโตกราฟีชนิดของเหลวสมรรถนะสูง นำความเข้มข้นของยาที่เวลาต่างๆ ของอาสาสมัครแต่ละคนมาประเมินค่าทางเภสัชจลนศาสตร์โดยวิเคราะห์ด้วยแบบจำลองไม่ใช้ห้อง การวิเคราะห์ทางสถิติเปรียบเทียบพื้นที่ใต้กราฟ ค่าความเข้มข้นสูงสุด และเวลาที่มีความเข้มข้นสูงสุด ระหว่างยาคัดค้าน้ำและยาคัดค้าน้ำมาตรฐานทำโดยใช้ไอโซโนวา การทดสอบชีวสมมูลดูจากพื้นที่ใต้กราฟ และค่าความเข้มข้นสูงสุด โดยใช้ความเชื่อมั่นร้อยละ 90 ที่ต้องอยู่ในช่วงร้อยละ 80 ถึง 125 จึงจะถือว่า

ชีวสมมูลกัน ผลการศึกษาเมื่อไม่ให้อาหารก่อนการให้ยา พบว่าค่ากลางของเวลาที่มีระดับยาสูงสุดระหว่างยา 2 ตำรับนั้นเหมือนกัน (4-12 ชั่วโมง) แต่ค่ากลางของเวลาที่มีระดับยาสูงสุดในกลุ่มยาต้นตำรับน้อยกว่ากลุ่มยาทดสอบ (6.5 และ 7 ชั่วโมงตามลำดับ) และค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 90 สำหรับความแตกต่างของเวลาที่มีระดับยาสูงสุดเป็น $(-1.92)-0.59$ (เกณฑ์ที่ยอมรับความเท่าเทียมกัน ± 1.5 ชั่วโมง) ค่าอัตราส่วนของค่าเฉลี่ยยาทดสอบต่อยาต้นตำรับ (ความเชื่อมั่นร้อยละ 90) ของพื้นที่ได้กราฟที่เวลา 0-72, 0-อสงไขช และค่าความเข้มข้นสูงสุด มีค่าเป็น 1.00 (0.94-1.06), 0.99 (0.94-1.05) และ 1.02 (0.94-1.10) ตามลำดับ ผลการศึกษาเมื่อให้อาหารก่อนการให้ยา พบว่าค่ากลางของเวลาที่มีระดับยาสูงสุดในกลุ่มยาต้นตำรับ (5 ชั่วโมง) น้อยกว่าในกลุ่มยาทดสอบ (7 ชั่วโมง) และค่าความเชื่อมั่นร้อยละ 90 สำหรับความแตกต่างของเวลาที่มีระดับยาสูงสุดเป็น $(-2.18)-(-0.71)$ (เกณฑ์ที่ยอมรับความเท่าเทียมกัน ± 1.43 ชั่วโมง) ค่าอัตราส่วนของค่าเฉลี่ยยาทดสอบต่อยาต้นตำรับ (ความเชื่อมั่นร้อยละ 90) ของพื้นที่ได้กราฟที่เวลา 0-72, 0-อสงไขช และค่าความเข้มข้นสูงสุด มีชีวสมมูลกัน โดยมีค่า 1.03 (0.99-1.07), 1.03 (0.99-1.07) และ 1.09 (1.05-1.13) ตามลำดับ นอกจากนี้ยังพบว่ากรรับประทานอาหารหรือไม่ทานไม่มีผลต่ออัตราและปริมาณการดูดซึมเมื่อเปรียบเทียบในกลุ่มยาทดสอบ โดยค่าเฉลี่ย (ความเชื่อมั่นร้อยละ 90) ของพื้นที่ได้กราฟที่เวลา 0-72, 0-อสงไขช และค่าความเข้มข้นสูงสุด มีค่าเป็น 1.02 (0.96-1.08), 1.03 (0.96-1.10) และ 0.92 (0.86-0.99) ตามลำดับ ส่วนในกลุ่มยาต้นตำรับ มีค่าเป็น 1.05 (0.99-1.12), 1.06 (0.99-1.13) และ 0.99 (0.92-1.06) ตามลำดับ จากการศึกษาครั้งนี้สรุปได้ว่าตำรับยาทดสอบและยาต้นตำรับมีชีวสมมูลกัน และอาหารไม่มีผลต่ออัตราและปริมาณการดูดซึมของยาไกลโคลลาไซด์ชนิดออกฤทธิ์เน้น