ชีวสมมูลของยาเม็ดไกลพิไซด์สองผลิตภัณฑ์

นางสาวพรสิรี จิตรถเวช

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต
สาขาวิชาเภสัชกรรม ภาควิชาเภสัชกรรม
คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย
ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-53-1394-7

BIOEQUIVALENCE OF TWO BRANDS OF GLIPIZIDE TABLETS

Miss Ponsiree Jithavech

A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Pharmacy
Department of Pharmacy
Faculty of Pharmaceutical Sciences
Chulalongkorn University
Academic Year 2004

ISBN 974-53-1394-7

Thesis Title	Bioequivalence of two brands of glipizide tablets
By	Miss Ponsiree Jithavech
Field of study	Pharmacy
Thesis Advisor	Associate Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.

Accepted by the Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University in Partial Fulfillment of the Requirements for the Master's Degree

..... Dean of Faculty of Pharmaceutical Sciences

(Associate Professor Boonyong Tantisira, Ph.D.)

THESIS COMMITTEE

..... Chairman

(Associate Professor Porntip Nimmannitya, M.Sc. in Pharm.)

..... Thesis Advisor

(Associate Professor Uthai Suvanakoot, Ph.D.)

..... Member

(Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)

..... Member

(Vipaporn Panapisal, Ph.D.)

พรสิรี จิตรถเวช : ชีวสมมูลของยาเม็ดไกลพิไซด์สองผลิตภัณฑ์
(BIOEQUIVALENCE OF TWO BRANDS OF GLIPIZIDE TABLETS)
อ.ที่ปรึกษา : รศ.ดร.อุทัย สุวรรณกูฏ, 130 หน้า. ISBN 974-53-1394-7.

ดำเนินการศึกษาชีวสมมูลของยาเม็ดไกลพิไซด์ขนาด 5 มิลลิกรัม 2 ผลิตภัณฑ์ โดยเบื้องต้นทดสอบคุณภาพยาตามมาตรฐานที่กำหนดในเภสัชตำรับสหรัฐอเมริกาฉบับที่ 27 และเปรียบเทียบเส้นโค้งของผลิตภัณฑ์ยาที่ผลิตในประเทศไทยกับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบด้วยวิธีแบบจำลองอิสระ พบว่ายาทั้ง 2 ผลิตภัณฑ์มีการบ่งชี้, ความสม่ำเสมอของตัวยาสำคัญในผลิตภัณฑ์, ร้อยละของยาที่ระบุไว้บนฉลาก และการละลายยาได้มาตรฐานตามเกณฑ์ที่กำหนด และเส้นโค้งการละลายของผลิตภัณฑ์ยาทั้งสองมีลักษณะเหมือนกัน การเปรียบเทียบชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาเม็ดไกลพิไซด์ทั้ง 2 ผลิตภัณฑ์ ใช้อาสาสมัครชายไทย สุขภาพดี 12 คน ตามแผนการทดลองแบบสุ่มข้ามสลับซ้ำ อาสาสมัครแต่ละคนได้รับยาสามัญที่ผลิตในประเทศไทย และยาต้นแบบซ้ำ 2 ครั้ง โดยการรับประทานครั้งละ 1 เม็ด และเว้นระยะห่างการให้ยา 1 สัปดาห์ในแต่ละครั้ง เก็บตัวอย่างเลือดที่เวลาต่างๆนาน 12 ชั่วโมงหลังการรับประทานยา ตรวจวัดความเข้มข้นของไกลพิไซด์ในพลาสมาด้วยเอชพีแอลซี คำนวณหาค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่เกี่ยวข้องจากกราฟความเข้มข้นของไกลพิไซด์ในพลาสมา-เวลาและเปรียบเทียบโดยใช้การวิเคราะห์ความแปรปรวน ผลปรากฏว่าค่าพื้นที่ใต้เส้นโค้งระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมา-เวลา ความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมาที่แปลงข้อมูลอยู่ในรูปลอการิทึมและค่าอื่นๆแสดงตัวแปรเกี่ยวกับสูตรตำรับของยาทั้ง 2 ผลิตภัณฑ์ไม่แตกต่างกันทางสถิติที่ระดับความเชื่อมั่นร้อยละ 95 ค่าร้อยละ 90 ของช่วงความเชื่อมั่นของสัดส่วนของพื้นที่ใต้เส้นโค้งระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมากับเวลา และความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมาในเทอมของค่าเฉลี่ยลอการิทึมของยาสามัญที่ผลิตในประเทศไทยเทียบกับผลิตภัณฑ์ยาต้นแบบอยู่ภายในช่วงร้อยละ 80-125 ค่าเฉลี่ยของเวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในพลาสมามีความแตกต่างกันร้อยละ 20.45 ดังนั้นจึงสรุปได้ว่าผลิตภัณฑ์ยาเม็ดไกลพิไซด์ทั้งสองตำรับมีชีวสมมูลกันทั้งในเชิงอัตราเร็วและปริมาณยาที่ถูกดูดซึมเข้าสู่ร่างกาย ค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ที่ได้รับจากการศึกษานี้มีความสอดคล้องและใกล้เคียงกับค่าเดียวกันที่ได้รายงานไว้แล้ว

ภาควิชาเภสัชกรรม ลายมือชื่อนิสิต.....พรสิรี จิตรถเวช.....
สาขาวิชาเภสัชกรรม ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา.....อุทัย สุวรรณกูฏ.....
ปีการศึกษา 2547

4576632833: MAJOR PHARMACY
KEY WORD: BIOEQUIVALENCE / BIOAVAILABILITY / REPLICATE / CROSSOVER / GLIPIZIDE / TABLETS

PONSIREE JITHAVECH: BIOEQUIVALENCE OF TWO BRANDS OF GLIPIZIDE TABLETS. THESIS ADVISOR: ASSOC. PROF. UTHAI SUVANAKOOT, Ph.D., 130 pp. ISBN 974-53-1394-7.

The present study was carried out to evaluate bioequivalence between two brands of glipizide tablets. *In vitro* tests revealed that both brands met the specified criteria of the United States Pharmacopoeia 27 specifications according to identification, uniformity of dosage units, assay and dissolution test, indicating pharmaceutical equivalence. The dissolution profiles of a generic product and an innovator's product were similar based on model independent method. Comparative bioavailability of the two brands was conducted in 12 healthy Thai male volunteers using randomized replicated crossover design with 1 week washout period between treatments. After an orally single dose administration, serial blood samples were collected for 12 hours and plasma concentrations of glipizide were determined by high performance liquid chromatography. Relevant pharmacokinetic parameters of the two brands were calculated from plasma glipizide concentration-time profiles and compared using analysis of variance. Results showed that there were no statistically significant differences ($p>0.05$) in area under the plasma drug concentration-time curve (AUC) and peak plasma drug concentration (C_{max}) based on log-transformed data, including other pharmacokinetic parameters with respect to formulation effect of both products. The 90% confidence intervals for the ratios of mean log-transformed data of a generic product relative to an innovator's product of AUC_{0-12}, $AUC_{0-\infty}$ and C_{max} were within 80-125%. Difference of t_{max} means was 20.45%. This indicated that the two brands tested were bioequivalent regarding to the rate and extent of absorption. Pharmacokinetic parameters found in this experiment agreed and closed to those previously reported.

Department of Pharmacy
Field of study : Pharmacy
Academic year 2004

Student's signature Ponsiree Jithavech
Advisor's signature Uthai Suvanakoot

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to thank Associate Professor Uthai Suvanakoot, who made enormously helpful suggestions, knowledge, support and encourage that were important for completing the thesis.

Special thanks to all members of my thesis committee who took the time to review chapters of the thesis, and invaluable comments and assistances.

I also thank all staff of Department of Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Sciences and the scientists of the Pharmaceutical Technology Service Center for facilitating chemical reagent and instrument.

I am indepted to Dr. Walapa Tatong, Ms. Yuwadee Sirisomboon, Ms. Maneerat Luangwattanawilai, Mr. Jatuporn Auttsintong and Ms. Kanokwan Punson, who made encouragement and insightfully useful suggestions that helped greatly during the part of the developed bioanalytical assay.

I would particularly like to thank Assistant Professor Wichien Dhanindratarn and Dr. Pornlekha Banharnsupawath for their suggestion and their help in clinical study.

Thank are also extended to National Blood Ceter, Thai Red Cross Society for providing pooled-plasma.

I express my gratitude to Siam Bheasach Co., Ltd, who was kind enough to let me use Laboratory and especially HPLC. Moreover, I would like to thank all laboratory staffs who to be friend, generousity and made encouragement that drive me during that place.

I thank to my friends and all whose guidance and recommendations have encourage me to make this project possible.

Finally, I thank my family who provided their love, their help, and their understanding that greatly encourage me over the year of study.

CONTENTS

Chapter Page

Chapter Page

Chapter Page

LIST OF TABLES

Table Page

Table Page

Table Page

Table Page

LIST OF FIGURES

Figure Page

Figure Page

LIST OF ABBREVIATIONS

ALT	=	alanine aminotransferase
ANDA	=	abbreviated new drug application
ANOVA	=	analysis of variance
AST	=	aspartate aminotransferase
AUC	=	area under the plasma concentration-time curve
AUC_{0-12}	=	area under the plasma concentration time curve from zero to 12 hours
$AUC_{0-\infty}$	=	area under the plasma concentration time curve from zero to infinite time
BMI	=	body mass index
$^{\circ}C$	=	degree Celcius
CI	=	confidence interval
CL	=	clearance
C_{max}	=	peak plasma concentration
C.V.	=	coefficient of variation
d.f.	=	degree of freedom
Exp	=	expiration
f_1	=	difference factor
f_2	=	similarity factor
F	=	fraction of dose to be absorbed
FDA	=	Food and Drug Administration
GI	=	gastrointestinal
hr	=	hour
HPLC	=	high performance liquid chromatography
HQC	=	high quality control concentration
IBE	=	individual bioequivalence
IV	=	intravenous
kg	=	kilogram
K_e	=	elimination rate constant

L	=	liter
%L.A.	=	percent labeled amount
LLE	=	liquid-liquid extraction
LLOQ	=	lower limit of quantification
Ln	=	natural logarithms
LQC	=	low quality control concentration
mg	=	milligram
min	=	minute
mL	=	milliliter
M	=	molar
Mfg	=	manufacturing
MQC	=	medium quality control concentration
MRT	=	mean residence time
MS	=	mean square
MSE	=	mean square error
ng	=	nanogram
nm	=	nanometer
N	=	normality
NDA	=	new drug application
NS	=	not significant difference at $p > 0.05$
PBE	=	population bioequivalence
QC	=	quality control concentration
r^2	=	coefficient of determination
rpm	=	revolution per minute
Ref.	=	reference
RS	=	reference standard
R.S.D.	=	relative standard deviation
S	=	significant difference at $p < 0.05$
S.D.	=	standard deviation
S.E.	=	standard error
SPE	=	solid phase extraction
SS	=	sum of squares

Subj. x Form. (Seq.)	=	subject x formulation (sequence)
$t_{1/2}$	=	half-life
t_{max}	=	time to peak plasma concentration
µg	=	microgram
µL	=	microliter
µm	=	micrometer
USP	=	United States Pharmacopeia
UV	=	ultraviolet
v/v	=	volume by volume
V_d	=	apparent volume of distribution
WS	=	working standard