

การประเมินเปรียบเทียบยาเม็ดไกลคลาโซด์ชนิดควบคุมการปลดปล่อยที่ใช้ระบบเมทริกซ์
แบบชอบน้ำที่แตกต่างกันสองชนิดในกระต่าย

นาย พิพัฒน์ ตันติวัฒนาศิริกุล

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรปริญญาเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

สาขาวิชาเภสัชอุตสาหกรรม ภาควิชาเภสัชอุตสาหกรรม

คณะเภสัชศาสตร์ จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ปีการศึกษา 2547

ISBN 974-53-1902-3

ลิขสิทธิ์ของจุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

**COMPARATIVE EVALUATION OF GLICLAZIDE CONTROLLED RELEASE
TABLETS USING TWO DIFFERENT HYDROPHILIC
MATRIX SYSTEMS IN RABBITS**

Mr. Pipat Tantiwattanasirikul



**A Thesis Submitted in Partial Fulfillment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy in Industrial Pharmacy**

Department of Manufacturing Pharmacy

Faculty of Pharmaceutical Sciences

Chulalongkorn University

Academic Year 2004

ISBN 974-53-1902-3

Thesis Title COMPARATIVE EVALUATION OF GLICLAZIDE CONTROLLED
RELEASE TABLETS USING TWO DIFFERENT HYDROPHILIC
MATRIX SYSTEMS IN RABBITS


By Mr. Pipat Tantiwattanasirikul

Field of Study Industrial Pharmacy


Thesis Advisor Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.

Thesis Co-advisor Chaichana Techawatcharatep, M.Sc. in Pharm.

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



.....Dean of the Faculty of Pharmaceutical Sciences
(Associate Professor Boonyong Tantisira, Ph.D.)


THESIS COMMITTEE


.....Chairman
(Assistant Professor Wichain Thanindratarn, M.Sc. in Pharm.)


.....Thesis Advisor
(Associate Professor Poj Kulvanich, Ph.D.)


.....Thesis Co-advisor
(Chaichana Techawatcharatep, M.Sc. in Pharm.)


.....Member
(Nontima Vardhanabhuti, Ph.D.)


.....Member
(Phanphen Wattanaarsakit, Ph.D.)

พิพัฒน์ ตันติวัฒนาศิริกุล: การประเมินเปรียบเทียบยาเม็ดไกลคลาไซด์ชนิดควบคุมการปลดปล่อยที่ใช้ระบบเมทริกซ์แบบขบน้ำที่แตกต่างกันสองชนิดในกระต่าย

(COMPARATIVE EVALUATION OF GLICLAZIDE CONTROLLED RELEASE TABLETS USING TWO DIFFERENT HYDROPHILIC MATRIX SYSTEMS IN RABBITS) อ.ที่ปรึกษา: รศ.ดร.พจน์ กุลวานิช, อ.ที่ปรึกษาร่วม: อ. ชัยชนะ เตชะวัชรเทพ, 106 หน้า. ISBN 974-53-1902-3.

การประเมินเปรียบเทียบยาเม็ดไกลคลาไซด์ชนิดควบคุมการปลดปล่อยที่ใช้ระบบเมทริกซ์แบบขบน้ำที่แตกต่างกันสองชนิดในกระต่าย ได้พัฒนาสูตรตำรับยาเม็ดไกลคลาไซด์ชนิดควบคุมการปลดปล่อยขนาด 30 มิลลิกรัม โดยใช้ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสหรือแซนแทนกัมเป็นสารก่อเมทริกซ์ ศึกษาการปลดปล่อยด้วยไกลคลาไซด์ในเมทริกซ์เปรียบเทียบกับผลิตภัณฑ์ที่จำหน่ายในท้องตลาด (Diamicron[®] MR) โดยการปรับเปลี่ยนปริมาณไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสและแซนแทนกัมในช่วง 20 ถึง 60% และ 5 ถึง 9% ตามลำดับ พบว่าสูตรตำรับที่มีคุณสมบัติในการปลดปล่อยด้วยคล้ายกับยาต้นแบบคือ สูตรตำรับที่ใช้ 20% ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลส ค่า similarity factor (f_2) = 51.11, difference factor (f_1) = 9.81 และสูตรตำรับที่ใช้ 7% แซนแทนกัม ค่า similarity factor (f_2) = 59.53, difference factor (f_1) = 8.32 ปริมาณสารเพิ่มปริมาณที่ใช้ในสูตรตำรับและความเป็นกรด-ด่างของตัวกลางที่ใช้ในการศึกษาการปลดปล่อยด้วยมีอิทธิพลต่อการปลดปล่อยด้วยไกลคลาไซด์จากเมทริกซ์ที่ประกอบด้วยโพลิเมอร์ขบน้ำสองชนิดนี้ ดำเนินการศึกษาชีวปริมาณออกฤทธิ์ของยาเม็ดไกลคลาไซด์ 2 ตำรับที่ได้รับคัดเลือกเปรียบเทียบกับยาต้นแบบในกระต่ายพันธุ์นิวซีแลนด์สีขาว กระต่ายแต่ละตัวได้รับยาแต่ละตำรับเพียงครั้งเดียว เก็บตัวอย่างเลือดตามเวลาที่กำหนดหลังการให้ยา ตรวจวิเคราะห์หาความเข้มข้นของไกลคลาไซด์โดยวิธี HPLC พบว่าค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์จากสูตรตำรับที่ใช้ 20% ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสกับสูตรตำรับที่ใช้ 7% แซนแทนกัมมีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$) ส่วนสูตรตำรับที่ใช้ 20% ไฮดรอกซีโพรพิลเมทิลเซลลูโลสและ 7% แซนแทนกัมมีชีวปริมาณออกฤทธิ์คล้ายกับยาต้นแบบโดยค่าพารามิเตอร์ทางเภสัชจลนศาสตร์ทั้งสองสูตรไม่มีความแตกต่างกันอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

ศูนย์วิทยทรัพยากร จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

ภาควิชา เกษษอุตสาหกรรม
สาขาวิชา เกษษอุตสาหกรรม
ปีการศึกษา 2547

ลายมือชื่อนิติกร..... *Am*
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา..... *R. B. M.*
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม..... *Am*

4576585033 : MAJOR INDUSTRIAL PHARMACY

KEY WORD : GLICLAZIDE/ MODIFIED RELEASE/ HYDROPHILIC MATRIX SYSTEMS

PIPAT TANTIWATTANASIRIKUL: COMPARATIVE EVALUATION OF GLICLAZIDE CONTROLLED RELEASE TABLETS USING TWO DIFFERENT HYDROPHILIC MATRIX SYSTEMS IN RABBITS. THESIS ADVISOR: ASSOC. PROF. POJ KULVANICH, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR: CHAICHANA TECHAWATCHARATEP, M.Sc. in Pharm., 106 pp. ISBN 974-53-1902-3.

Gliclazide controlled release tablets using two different hydrophilic matrix systems were developed and evaluated in rabbits. Formulation of 30 mg gliclazide controlled release tablets was developed using hydroxypropyl methylcellulose (HPMC) or xanthan gum (XG) as matrix forming agent. Release rate of gliclazide from the matrix was characterized in comparison with a commercial product (Diamicon[®] MR) by varying the quantity of HPMC and XG in the range from 20 to 60% and 5 to 9%, respectively. It was found that the formulated matrices that exhibited the similar release profiles to the commercial product were those containing 20% HPMC (similarity factor, $f_2 = 51.11$, difference factor, $f_1 = 9.81$) and 7% XG (similarity factor, $f_2 = 59.53$, difference factor, $f_1 = 8.32$). Diluent in formulations and pH of release medium affected the release of gliclazide from the matrices of these two hydrophilic polymers. Bioavailability of the two selected formulations and Diamicon[®] MR were performed using white New Zealand rabbits. Each rabbit received a single dose of each gliclazide formulation in randomized crossover design. Blood samples were collected at predetermined time intervals post dose and determined for gliclazide concentrations by HPLC. The pharmacokinetic parameters, C_{max} , t_{max} and AUC, obtained from 20% HPMC and 7% XG formulations were statistically significant different ($p < 0.05$). Furthermore, it was found that 20% HPMC and 7% XG formulation were comparable to the commercial product because all pharmacokinetic parameters obtained from this formulation were not statistically significant different ($p > 0.05$).

ศูนย์วิทยทรัพยากร
จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

Department Manufacturing Pharmacy

Field of study Industrial Pharmacy

Academic year 2004

Student's signature..... *Pipat*

Advisor's signature..... *P. Kulvanich*

Co-advisor's signature..... *Chaichana*

ACKNOWLEDGEMENTS

I would like to express my sincere gratitude to my advisor, Associate Professor Poj Kulvanich and co-advisor, Instructor Chaichana Techawatcharatep for their advice, guidance and extremely valuable encouragement throughout the investigation.

A special appreciation is also given to the Graduate School, Chulalongkorn University for granting financial support to fulfill this study. The other special appreciation is given to Siam Bhaesach Co., Ltd. for their supplying gliclazide and Methocel[®] in this study.

A special thank is given to all staff in the Department of Manufacturing Pharmacy for their encouragement and kindness in the experimental work. I am grateful to Dr. Uthai Suvanakoot and Dr. Nontima Vardhanabhuti for the helpful suggestions on the pharmacokinetic data analysis.

The special acknowledgement is sent to my friends and colleagues and other persons whose names have not been mentioned for friendship, help and encouragement during the time of my study.

Ultimately, I would like to express plentiful gratitude to my parents for their love, understanding and encouragement throughout my life.

CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT.....	iv
ENGLISH ABSTRACT.....	v
ACKNOWLEDGEMENTS.....	vi
CONTENTS.....	vii
LIST OF TABLES.....	viii
LIST OF FIGURES.....	xii
LIST OF ABBREVIATIONS.....	xiv
CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
OBJECTIVES OF THE STUDY.....	2
II REVIEW OF LITERATURE.....	3
i POLYMERS FOR HYDROPHILIC MATRICES.....	3
ii MODEL DRUG.....	9
III MATERIALS AND METHODS.....	12
i MATERIALS.....	12
ii METHODS.....	16
IV RESULTS AND DISCUSSION.....	31
i FORMULATION DEVELOPMENT AND IN VITRO EVALUATION.....	31
ii IN VIVO EVALUATION.....	53
V CONCLUSIONS.....	85
REFERENCES.....	87
APPENDICES.....	90
VITA.....	106

LIST OF TABLES

Table		Page
1	Formulations of HPMC containing gliclazide tablets.....	17
2	Formulations of xanthan gum containing gliclazide tablets.....	17
3	Dosing schedule of HPMC and commercial product.....	23
4	Dosing schedule of XG and commercial product.....	23
5	Physical properties of gliclazide matrix containing various amounts of HPMC or xanthan gum.....	33
6	The coefficient of determination (r^2) of 20% HPMC, 7% XG and commercial product.....	51
7	Dissolution rate constant (Kd) of HPMC, xanthan gum and commercial product formulation of gliclazide matrix tablets.....	51
8	Comparison of dissolution rate constant (Kd) between HPMC and xanthan gum of gliclazide matrix tablets.....	52
9	Plasma gliclazide concentration ($\mu\text{g/ml}$) from six subjects following oral administration of 30 mg gliclazide matrix tablets of HPMC formulation.....	56
10	Plasma gliclazide concentration ($\mu\text{g/ml}$) from six subjects following oral administration of 30 mg gliclazide matrix tablets of commercial product.....	57
11	Plasma gliclazide concentration ($\mu\text{g/ml}$) from six subjects following oral administration of 30 mg gliclazide matrix tablets of xanthan gum formulation.....	58
12	Plasma gliclazide concentration ($\mu\text{g/ml}$) from six subjects following oral administration of 30 mg gliclazide matrix tablets of commercial product.....	59

Table	Page
13	Peak plasma concentration (C_{\max}) of gliclazide following oral administration of HPMC and commercial product.....67
14	Peak plasma concentration (C_{\max}) of gliclazide following oral administration of XG and commercial product.....67
15	Comparison of peak plasma concentration (C_{\max}) of three formulations of gliclazide matrix tablets.....68
16	Time to peak plasma concentration (t_{\max}) of gliclazide following oral administration of HPMC and commercial product.....69
17	Time to peak plasma concentration (t_{\max}) of gliclazide following oral administration of XG and commercial product.....69
18	Comparison of time to peak plasma concentration (t_{\max}) of three formulations of gliclazide matrix tablets.....70
19	Area under the plasma concentration-time curve 24 hr. ($AUC_{\text{gliclazide-24}}$) of gliclazide following oral administration of HPMC and commercial product.....71
20	Area under the plasma concentration-time curve 24 hr. ($AUC_{\text{gliclazide-24}}$) of gliclazide following oral administration of XG and commercial product.....71
21	Comparison of area under the plasma concentration-time curve 24 hr. ($AUC_{\text{gliclazide-24}}$) of three formulations of gliclazide matrix tablets.....72
22	Area under the plasma concentration-time curve (AUC_0^{∞}) of gliclazide following oral administration of HPMC and commercial product.....73
23	Area under the plasma concentration-time curve (AUC_0^{∞}) of gliclazide following oral administration of XG and commercial product.....73
24	Comparison of area under the plasma concentration-time curve (AUC_0^{∞}) of three formulations of gliclazide matrix tablets.....74

Table	Page
25 Absorption rate constant (K_a) of gliclazide following oral administration of HPMC and commercial product	76
26 Absorption rate constant (K_a) of gliclazide following oral administration of XG and commercial product	76
27 Comparison of absorption rate constant (K_a) of three formulations of gliclazide matrix tablets.....	77
28 Elimination rate constant (K_e) of gliclazide following oral administration of HPMC and commercial product	78
29 Elimination rate constant (K_e) of gliclazide following oral administration of XG and commercial product	78
30 Comparison of elimination rate constant (K_e) of three formulations of gliclazide matrix tablets.....	79
31 Biological half-life ($t_{1/2}$) of gliclazide following oral administration of HPMC and commercial product	80
32 Biological half-life ($t_{1/2}$) of gliclazide following oral administration of XG and commercial product	80
33 Comparison of biological half-life ($t_{1/2}$) of three formulations of gliclazide matrix tablets.....	81
34 Estimated pharmacokinetic parameters (Mean + S.D.) of gliclazide from six rabbits following oral administration of gliclazide 30 mg matrix tablets between HPMC and xanthan gum.....	82
35 Estimated pharmacokinetic parameters (Mean + S.D.) of gliclazide from six rabbits following oral administration of gliclazide 30 mg matrix tablets between HPMC and commercial product.....	83

Table	Page
36	Estimated pharmacokinetic parameters (Mean + S.D.) of gliclazide from six rabbits following oral administration of gliclazide 30 mg matrix tablets between xanthan gum and commercial product.....84
37	Absorbances of gliclazide in 0.1 N HCl at 226 nm.....94
38	Absorbances of gliclazide in phosphate buffer pH 6.8 at 225 nm.....94
39	Peak area ratio of gliclazide to methyl 4-hydroxybenzoate in rabbit Plasma (n=3).....96
40	Accuracy of analytical method for determination of gliclazide in rabbit plasma (n=3).....96
41	Within run precision of analytical method for determination of gliclazide in rabbit plasma (n=3).....97
42	Between run precision of analytical method for determination of gliclazide in rabbit plasma (n=3).....97
43	Percentage amounts of gliclazide dissolved from matrices containing various amounts of HPMC.....99
44	Percentage amounts of gliclazide from matrices containing various amounts of xanthan gum.....101
45	Percentage amounts of gliclazide from matrices containing commercial product.....103
46	Percentage amounts of gliclazide from matrices containing HPMC and xanthan gum in pH change method.....104
47	Percentage amounts of gliclazide from matrices containing commercial product in pH change method.....104
48	Similarity factor (f_2) and difference factor (f_1) of HPMC and xanthan gum gliclazide matrix tablets in pH change method when compared with commercial product105

LIST OF FIGURES

Figure	Page
1	The chemical structure of hydroxypropyl methylcellulose.....4
2	The chemical structure of xanthan gum.....6
3	The chemical structure of gliclazide.....9
4	Dissolution profiles of gliclazide matrices containing various HPMC concentrations in 0.1 N HCl.....35
5	Dissolution profiles of gliclazide matrices containing various HPMC concentrations in phosphate buffer pH 6.8.....36
6	Dissolution profiles of gliclazide matrices containing various XG concentrations in 0.1 N HCl.....37
7	Dissolution profiles of gliclazide matrices containing various XG concentrations in phosphate buffer pH 6.8.....38
8	Effect of pH of dissolution medium on the release of gliclazide matrices containing various HPMC40
9	Effect of pH of dissolution medium on the release of gliclazide matrices containing various XG.....41
10	Dissolution profiles of gliclazide matrices containing commercial product in 0.1 N HCl.....42
11	Dissolution profiles of gliclazide matrices containing commercial product in phosphate buffer pH 6.8.42
12	Comparison of gliclazide release between 20 % HPMC, 7% XG matrices and commercial product in pH change method45
13	Photograph of the progressive dissolution of HPMC formulation of gliclazide matrix tablets by pH change method.....47
14	Photograph of the progressive dissolution of xanthan gum formulation of gliclazide matrix tablets by pH change method48

Figure	Page
15	Photograph of the progressive dissolution of commercial product of gliclazide matrix tablets by pH change method49
16	a. Higuchi plot of gliclazide release between 20% HPMC and 7% XG matrices in pH change method b. Zero order plot of gliclazide release of commercial product in pH change method.....50
17	High performance liquid chromatogram of : a. Blank rabbit plasma b. Spiked plasma with internal standard c. Gliclazide spiked plasma and d. Gliclazide spiked plasma and internal standard in mobile phase.....54
18	Plasma gliclazide concentration-time profiles from 6 subjects after oral administration of 20 % HPMC formulation60
19	Plasma gliclazide concentration-time profiles from 6 subjects after oral administration of commercial product61
20	Plasma gliclazide concentration-time profiles from 6 subjects after oral administration of 7% XG formulation62
21	Plasma gliclazide concentration-time profiles from 6 subjects after oral administration of commercial product63
22	Average plasma gliclazide concentration-time profiles between 20 % HPMC, 7% XG and commercial product formulation.....64
23	Blank matrix peaks in 0.1 N HCl and phosphate buffer pH 6.8.....93
24	Calibration curves of gliclazide in 0.1 N HCl at 226 nm.....95
25	Calibration curves of gliclazide in phosphate buffer pH 6.8 at 225 nm.....95
26	Calibration curves of gliclazide in rabbit plasma.....98

LIST OF ABBREVIATIONS

°C	degree celsius
cm	centimeter
g	gram
hr	hour
kp	kilopound
L	liter
L/h	liter per hour
M	molar, mole per liter
mg	milligram
min	minute
ml	milliliter
mm	millimeter
N	normality
nm	nanometer
No.	number
r^2	coefficient of determination
rpm	revolutions per minute
sec	second
SD	standard deviation
UV	ultraviolet
μg	microgram
μl	microliter
μm	micrometer
w/v	weight by volume
w/w	weight by weight