

Thesis Title	Bioequivalence Test of the Generic Gliclazide (Dianid [®]) and the Innovator (Diamicron [®]) in Healthy Thai Male Volunteers	
Author	Miss Chirapom Sugunta	
M.S.	Pharmacology	
Examining Committee :		
	Asst. Prof. Dr. Noppamas Rojanasthien	Chairman
	Assoc. Prof. Dr. Chaichan Sangdee	Member
	Asst. Prof. Dr. Wittaya Tonsuwonnont	Member
	Asst. Prof. Dr. Ampica Mangklabruks	Member
	Asst. Prof. Dr. Supanimit Teekachunhatean	Member

Abstract

The purpose of this study was to compare the bioequivalence of 80 mg oral hypoglycemic gliclazide preparations between the generic (Dianid[®], Biolab Company, Thailand) and the inovator (Diamicron[®], Les laboratoires, Servier Industrie, France). The bioequivalence and pharmacokinetics of the two preparations were studied in 12 healthy male subjects. A single oral dose of each preparation was given to the subjects in a randomized, two period crossover design with 2 weeks washout period. Blood samples were collected before and at 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 24, 30, 36, 48, 60 hours after drug administration. Plasma gliclazide concentrations were determined by using high performance liquid chromatography. Individual concentration-time profiles were depicted and the pharmacokinetic parameters were analyzed by noncompartmental pharmacokinetic method with the use of TOPFIT, a pharmacokinetic data analysis program. Statistical analysis comparing the parameters between the test and reference preparations was performed by two-way ANOVA. No significant differences in area under the plasma concentration-time curves at time 0 to infinity

(AUC_{0-∞}), maximal gliclazide concentrations (C_{max}) and time to the C_{max} (T_{max}) were observed between the test and reference preparations. The means and 90% confidence intervals (90% CI) of the Dianid[®]/Diamicron[®] ratios of AUC_{0-∞} and the C_{max} were 1.08 (0.98 – 1.18) and 1.09 (0.89 – 1.34), respectively. These values were well within the acceptable bioequivalence ranges of 0.8 – 1.25 proposed by the United States Food and Drug Administration (USFDA) and 0.70 – 1.43 proposed by the European Committee guideline (EC guideline), respectively. The means and 90% CI of the difference in T_{max} between Dianid[®] and Diamicron[®] were 0.08 [(-1.44) –1.61] hour. This value was within the stipulated bioequivalence range of ± 2.30 hours (± 20 % of the T_{max} of the reference formulation). Thus, the test product Dianid[®] was considered bioequivalent to the reference Diamicron[®] regarding the rate of absorption (C_{max} and T_{max}) and the extent of absorption (AUC_{0-∞}).

ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์	การทดสอบชีวสมมูลของยาสามัญกลัคลาไฮด์ (ไดอานิด®) เทียบกับยาต้นแบบ (ไดอะไมครอน®) ในอาสาสมัครผู้ชายไทยสุขภาพดี	
ชื่อผู้เขียน	นางสาวจิราภรณ์ สุกันธา	
วิทยาศาสตร์มหาบัณฑิต	สาขาวิชาเภสัชวิทยา	
คณะกรรมการสอบวิทยานิพนธ์	ผศ.พญ. นพมาศ โรจนเสถียร	ประธานกรรมการ
	รศ.ดร. ชัยชาญ แสงดี	กรรมการ
	ผศ.ดร.นพ.วิทยา ตันสุวรรณนนท์	กรรมการ
	ผศ.พญ. อัมพิกา มังคละพฤกษ์	กรรมการ
	ผศ.ดร.นพ. ศุภนิมิต ทิมชุนหะเถียร	กรรมการ

บทคัดย่อ

การวิจัยนี้มีวัตถุประสงค์เพื่อศึกษาชีวสมมูลของกลัคลาไฮด์ซึ่งเป็นยาลดน้ำตาลในเลือดชนิดรับประทานขนาด 80 มิลลิกรัม (ไดอานิด®, บริษัทไบโอแลป จำกัด) เปรียบเทียบกับยาต้นตำรับ (ไดอะไมครอน®, บริษัทเลส แลปโบร่าติวส์) การศึกษาเภสัชจลนศาสตร์และชีวสมมูลทำในอาสาสมัครผู้ชายไทยสุขภาพดีจำนวน 12 คน อาสาสมัครแต่ละคนได้รับการสุ่มไขว้เพื่อได้รับยา กลัคลาไฮด์จากทั้งสองบริษัทโดยการรับประทาน การศึกษาแต่ละครั้งมีระยะห่างกันอย่างน้อย 2 สัปดาห์ ตัวอย่างเลือดถูกเก็บก่อนที่อาสาสมัครได้รับยาและที่ 1, 3, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 15, 24, 30, 36, 48 และ 60 ชั่วโมงหลังได้รับยา นำตัวอย่างของเลือดไปตรวจวัดความเข้มข้นของยากกลัคลาไฮด์ด้วยวิธีโครมาโตกราฟีชนิดของเหลวสมรรถนะสูง นำความเข้มข้นของยาที่เวลาต่างๆ ของอาสาสมัครแต่ละคนมาประเมินค่าทางเภสัชจลนศาสตร์โดยวิเคราะห์ด้วยแบบจำลองไม่ใช้ห้องด้วยโปรแกรมวิเคราะห์ข้อมูลเภสัชจลนศาสตร์ทอปฟิต การวิเคราะห์ทางสถิติเปรียบเทียบพารามิเตอร์ต่างๆระหว่างตำรับทดสอบและตำรับมาตรฐานทำโดยใช้คะแนนสองทาง ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญของพื้นที่ใต้กราฟของความเข้มข้นกับเวลาที่เวลา 0 ถึงสองชั่วโมง ความเข้มข้นสูงสุดในเลือดของกลัคลาไฮด์ และเวลาที่ความเข้มข้นสูงสุดในเลือด ระหว่างตำรับทดสอบและยาตำรับมาตรฐาน ค่าเฉลี่ยและช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 90 ของอัตราส่วน ไดอานิด/ไดอานิด

ไมครอน ของพื้นที่ใต้กราฟที่เวลา 0 - อสงไขยและความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดมีค่า 1.08 (0.98 - 1.18) และ 1.09 (0.89 - 1.34) ตามลำดับ ค่าเหล่านี้อยู่ในช่วงของชีวสมมูลที่ยอมรับคือ 0.8 - 1.25 ซึ่งกำหนดโดยองค์การอาหารและยาของสหรัฐอเมริกา และ 0.70 - 1.43 ซึ่งกำหนดโดยแนวปฏิบัติของคณะกรรมการยุโรปตามลำดับ ค่าเฉลี่ยและช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 90 ของความแตกต่างของเวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือดระหว่างไดอานิดและไดอะไมครอนมีค่า 0.08 [(-1.44) - 1.61] ชั่วโมง ซึ่งอยู่ในช่วงของชีวสมมูลที่ยอมรับคือ ± 2.30 ชั่วโมง (\pm ร้อยละ 20 ของเวลาที่ความเข้มข้นสูงสุดในเลือดของยาดันทำรับ) จากการศึกษาครั้งนี้สรุปได้ว่ายาเตรียมทั้ง 2 บริษัทมีชีวสมมูลกันในด้านอัตราการดูดซึมของยา (ความเข้มข้นสูงสุดในเลือดและเวลาที่ความเข้มข้นของยาสูงสุดในเลือด) และในด้านปริมาณการดูดซึมยา (พื้นที่ใต้กราฟที่เวลา 0 - อสงไขย)