

COMPARATIVE BIOAVAILABILITY OF
GLIBENCLAMIDE TABLETS



Miss Suwanna Champreeda

A Thesis Submitted in Partial Fulfilment of the Requirements
for the Degree of Master of Science in Pharmacy

Department of Pharmacy
Graduate School
Chulalongkorn University

1991

ISBN 974-579-566-6

017697 117 2 9 A 2 8 9

การเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกาย
ของยาเม็ดไกลเบนคลาไมด์



นางสาว สุวรรณฯ แซ่มปรีดา

วิทยานิพนธ์นี้เป็นส่วนหนึ่งของการศึกษาตามหลักสูตรเภสัชศาสตรมหาบัณฑิต

ภาควิชาเภสัชกรรม

บัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

พ.ศ. 2534

ISBN 974-579-566-6

ลิขสิทธิ์ของบัณฑิตวิทยาลัย จุฬาลงกรณ์มหาวิทยาลัย

สุวรรณา แซ่มปรัดดา : การเปรียบเทียบการเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ด
ไกลเบนคลาไมด์ (COMPARATIVE BIOAVAILABILITY OF GLIBENCLAMIDE TABLETS)
อ. ที่ปรึกษา : รศ.ดร. อุทัย สุวรรณภุมย์, อ. ที่ปรึกษาร่วม : รศ.ดร. เพ็ญศรี
ทองนพเน้อ, 114 หน้า. ISBN 974-579-566-6

การประเมินผลยาเม็ดไกลเบนคลาไมด์ขนาด 5 มก. จำนวน 7 บริษัท ผลการศึกษาใน
หลอดทดลองพบว่า ยาเม็ดของทุกบริษัทได้มาตรฐานตามที่กำหนดใน British Pharmacopoeia
1988 ค่าอัตราการละลายของยาเม็ดในของเหลวเลียนแบบสารละลายในลำไส้เล็ก pH 7.5±0.1
มีค่าตั้งแต่ 0.68 ถึง 1.14 ต่อชั่วโมง ค่าอัตราการละลายของยาเม็ดบริษัท A ซึ่งถือเป็นผล
กัณฑ์ต้นแบบมีค่าที่สูงกว่าค่าของบริษัท B, C, E, F และ G อย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)
ยกเว้นค่าของบริษัท D ที่ไม่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p > 0.05$)

การเอื้อประโยชน์ในร่างกายของยาเม็ดไกลเบนคลาไมด์จาก 4 บริษัท ที่มีค่าอัตราการ
ละลายแตกต่างกันกระทำในอาสาสมัครชายไทย สุขภาพดีจำนวน 12 คน โดยใช้แบบแผนการทดลอง
ข้าม ให้อาสาสมัครได้รับยาเม็ดไกลเบนคลาไมด์ขนาด 5 มก. 1 เม็ด ครั้งเดียว วัดระดับยาใน
พลาสมาโดยวิธี HPLC แล้วนำข้อมูลมาวิเคราะห์โดยใช้โปรแกรมคอมพิวเตอร์ CSTRIP ผลการศึกษา
ไม่พบความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติของระยะเวลาที่ความเข้มข้นของยาในพลาสมาถึงระดับสูงสุด
ของยาเม็ดทั้ง 4 บริษัท ($p > 0.05$) แต่มีความแตกต่างอย่างมีนัยสำคัญทางสถิติ ($p < 0.05$)
ของค่าเฉลี่ยของระดับยาสูงสุดในพลาสมา และค่าของพื้นที่ใต้เส้นโค้งระหว่างความเข้มข้นของยาใน
พลาสมา กับเวลา ยาเม็ดจากบริษัท A และ D มีความสมมูลกันในร่างกาย การเอื้อประโยชน์
สัมพัทธ์ในร่างกายของยาเม็ดจากบริษัท C, D และ F เมื่อเปรียบเทียบกับบริษัท A มีค่าเท่ากับ 67.16,
104.09 และ 82.95% ตามลำดับ

เภสัชจลนศาสตร์ของยาเม็ดไกลเบนคลาไมด์สามารถอธิบายได้ด้วยแบบจำลองชนิด One
compartment open model with lag time ค่าอัตราเร็วคงที่ของการดูดซึมมีค่าระหว่าง 0.75 ถึง
0.92 ต่อชั่วโมง ค่าอัตราเร็วคงที่ของการขจัดยามีค่าระหว่าง 0.24 ถึง 0.29 ต่อชั่วโมง และค่า
ครึ่งชีวิตของยาคือได้ระหว่าง 2.46 ถึง 3.18 ชั่วโมง

การศึกษาความสัมพันธ์เชิงเส้นระหว่างข้อมูลในหลอดทดลองและข้อมูลในร่างกาย พบว่าค่า
เวลาที่ใช้ในการแตกกระจายตัวของยาเม็ดมีความสัมพันธ์กับค่าเฉลี่ยของระดับยาสูงสุดในพลาสมาในขณะที่
ที่ค่าอัตราการละลายของยาเม็ดมีความสัมพันธ์กับทั้งค่าเฉลี่ยของระดับยาสูงสุดในพลาสมาและค่าพื้นที่ใต้
เส้นโค้งระหว่างความเข้มข้นของยาในพลาสมา กับเวลา



ภาควิชา เภสัชกรรม
สาขาวิชา เภสัชกรรม
ปีการศึกษา 2534

ลายมือชื่อนิสิต สุวรรณา แซ่มปรัดดา
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา ดร. เพ็ญศรี ทองนพเน้อ
ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษาร่วม รศ.ดร. อุทัย สุวรรณภุมย์

SUWANA CHAMPREEDA : COMPARATIVE BIOAVAILABILITY OF GLIBENCLAMIDE TABLETS. THESIS ADVISORS : ASSOC. PROF. UTHAI SUVANAKOOT, Ph.D., THESIS CO-ADVISOR : ASSOC. PROF. PHENSRI THONGNOPNUA, Ph.D. 114 PP. ISBN 974-579-566-6

Seven brands of 5 mg. glibenclamide tablets were evaluated. The in vitro studies indicated that all brands met the requirements of the British Pharmacopoeia 1988. The dissolution rate constants of all brands in simulated intestinal fluid TS without enzyme (pH 7.5 ± 0.1) ranged from 0.68 to 1.14 hr⁻¹. The value of dissolution rate constant of brand A, which was the innovator's product, showed statistically significance (p < 0.05) higher than those from brand B, C, E, F and G, but showed no statistically significance to brand D.

The bioavailability of four brands of glibenclamide tablet with difference in dissolution rate constants were studied in Thai healthy male subjects using, a single dose of 5 mg. in a crossover design. Plasma glibenclamide concentrations were determined via HPLC technique. Data analysis by CSTRIP computer program revealed that there were no statistically significant difference (p > 0.05) for the t_{max} values among the four brands except for the C_{max} and AUC values. The results imply the bioequivalency between brand A and brand D. The relative bioavailability with respect to brand A for brands C, D and F were 67.16, 104.09 and 82.95% respectively.

Pharmacokinetics of glibenclamide tablet was well described by one-compartment open model with lag time. The absorption rate constants ranged from 0.75 to 0.92 hr⁻¹. The elimination rate constants ranged from 0.24 to 0.29 hr⁻¹. The biological half-life varied between 2.46 to 3.18 hr.

Correlation studies between the in vitro and the in vivo data indicated that the disintegration time exhibited statistically significant correlation with only the C_{max} meanwhile the dissolution rate constants were highly correlative with both the C_{max} and the AUC.

ภาควิชา เภสัชกรรม
สาขาวิชา เภสัชกรรม
ปีการศึกษา 2534

ลายมือชื่อนิสิต *Suwanna Champreeda*

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษา *Onic Suwanakoot*

ลายมือชื่ออาจารย์ที่ปรึกษารวม *Phensri Thongnopnu*

**ACKNOWLEDGEMENT**

I would like to express my gratitude to my advisors, Assoc. Prof. Dr. Uthai Suvanakoot and Assoc. Prof. Dr. Phensri Thongnopnua for their helpful guidance and assistance.

I also would like to thank all staff of Pharmacy Department, Faculty of Pharmaceutical Sciences, Chulalongkorn University and my colleague for their cooperation.

My special thank is also expressed to Mrs. Sunan Rungsrikansong for her valuable advice in the HPLC technique.

I am most grateful to my parents, sister and brothers for their love and encouragement.



CONTENTS

	Page
THAI ABSTRACT.....	IV
ENGLISH ABSTRACT.....	V
ACKNOWLEDGEMENT.....	VI
CONTENTS.....	VII
LIST OF TABLES.....	VIII
LIST OF FIGURES.....	XIII
LIST OF ABBREVIATIONS.....	XVI
CHAPTER	
I INTRODUCTION.....	1
II REVIEW OF GLIBENCLAMIDE.....	4
III MATERIALS AND METHODS.....	14
MATERIALS.....	14
METHODS.....	16
IN VITRO STUDIES.....	16
IN VIVO STUDIES.....	21
IV RESULTS AND DISCUSSION.....	29
IN VITRO STUDIES.....	29
IN VIVO STUDIES.....	42
IN VITRO-IN VIVO CORRELATIONS.....	83
V CONCLUSIONS.....	88
REFERENCES.....	92
APPENDICES.....	98
VITAE.....	114

LIST OF TABLES

Table		Page
1	Treatment Schedule.....	23
2	In Vitro Studies of Seven Commercial Brands of Glibenclamide Tablets.....	31
3	Analysis of Variance for Disintegration Time of Seven Brands of Glibenclamide Tablets.....	32
4	Comparison of Disintegration Time of Each Brand of Glibenclamide Tablets with that of the Innovator's product (Brand A).....	33
5	Dissolution Data of Seven Brands of Glibenclamide Tablets in Simulated Intestinal Fluid TS without Enzyme (pH 7.5 ± 0.1).....	35-36
6	Dissolution Rate Constant of Seven Brands of Glibenclamide Tablets.....	37
7	Analysis of Variance for Dissolution Rate Constant of Seven Brands of Glibenclamide Tablets in Simulated Intestinal Fluid TS without Enzyme (pH 7.5±0.1).....	38
8	Comparison of Dissolution Rate Constant of Each Brand of Glibenclamide Tablets with that of the Innovator's product	

Table	Page
(Brand A).....	39
9 In Vitro Parameters Correlation.....	41
10 Within-run Precision of Glibenclamide.....	45
11 Between-run Precision of Glibenclamide.....	46
12 Recovery of Glibenclamide and Internal Standard.....	47
13 Plasma Glibenclamide Concentrations (ng./ml.) from 12 Subjects Following Oral Administration of Glibenclamide Tablets of Brand A.....	49
14 Plasma Glibenclamide Concentrations (ng./ml.) from 12 Subjects Following Oral Administration of Glibenclamide Tablets of Brand C.....	50
15 Plasma Glibenclamide Concentrations (ng./ml.) from 12 Subjects Following Oral Administration of Glibenclamide Tablets of Brand D.....	51
16 Plasma Glibenclamide Concentrations (ng./ml.) from 12 Subjects Following Oral Administration of Glibenclamide Tablets of Brand F.....	52
17 Peak Plasma Concentration (C_{max}) of Glibenclamide Following Oral Administration of Four Different Brands of Glibenclamide Tablets.....	67

Table	Page
18	Analysis of Variance for Peak Plasma Concentration of Four Different Brands of Glibenclamide Tablets..... 68
19	Comparison of Peak Plasma Concentration of Three Different Brands of Glibenclamide Tablets with that of the Innovator's product (Brand A)..... 69
20	Time to Peak Plasma Concentration (t_{\max}) of Glibenclamide Following Oral Administration of Four Different Brands of Glibenclamide Tablets..... 70
21	Analysis of Variance of Time to Peak Plasma Concentration of Glibenclamide of Four Different Brands of Glibenclamide Tablets..... 71
22	Area Under the Plasma Concentration-time Curve (AUC) of Glibenclamide Following Oral Administration of Four Different Brands of Glibenclamide Tablets..... 73
23	Analysis of Variance for AUC of Four Different Brands of Glibenclamide Tablets... 74
24	Comparison of AUC of the Three Different Brands with that of the Innovator's product (Brand A)..... 75
25	Absorption Rate Constant (K_a) of Glibenclamide Following Oral Administration

Table	Page
of Four Different Brands of Glibenclamide Tablets.....	78
26 Analysis of Variance for Absorption Rate Constant of Four Different Brands of Glibenclamide Tablets.....	79
27 Elimination Rate Constant (K_{el}) of Glibenclamide Following Oral Administration of Four Different Brands of Glibenclamide Tablets.....	80
28 Analysis of Variance for Elimination Rate Constant of Four Different Brands of Glibenclamide Tablets.....	81
29 Biological Half-life ($t_{1/2}$) of Glibenclamide Following Oral Administration of Glibenclamide Tablets.....	84
30 Analysis of Variance for Biological Half-life of Four Different Brands of Glibenclamide Tablets.....	85
31 Estimated Pharmacokinetic Parameters (Mean \pm SEM) of Glibenclamide from Twelve Subjects Following Oral Administration of Four Different Brands of Glibenclamide Tablets.....	86
32 In Vitro-In Vivo Correlations.....	87
33 Test Products.....	99
34 Demographic Data.....	101

Table

Page

35	Typical Calibration Curve Data for Glibenclamide Concentrations in Simulated Intestinal Fluid TS without enzyme (pH 7.5±0.1) Estimated Using Linear Regression.....	103
36	Typical Calibration Curve Data for Glibenclamide Concentrations in Human Plasma Estimated Using Linear Regression....	104

LIST OF FIGURES

Figure		Page
1	Chemical structure of glibenclamide.....	4
2	Dissolution profile of seven commercial brands of glibenclamide tablets in simulated intestinal fluid TS without enzyme (pH 7.5±0.1).....	34
3	High pressure liquid chromatogram of glibenclamide (A) and internal standard (B).....	44
4	Plasma glibenclamide concentration-time profile of subject No.1 following oral administration of glibenclamide tablets.....	53
5	Plasma glibenclamide concentration-time profile of subject No.2 following oral administration of glibenclamide tablets.....	54
6	Plasma glibenclamide concentration-time profile of subject No.3 following oral administration of glibenclamide tablets.....	55
7	Plasma glibenclamide concentration-time profile of subject No.4 following oral administration of glibenclamide tablets.....	56
8	Plasma glibenclamide concentration-time profile of subject No.5 following oral administration of glibenclamide tablets.....	57

Figure		Page
9	Plasma glibenclamide concentration-time profile of subject No.6 following oral administration of glibenclamide tablets.....	58
10	Plasma glibenclamide concentration-time profile of subject No.7 following oral administration of glibenclamide tablets.....	59
11	Plasma glibenclamide concentration-time profile of subject No.8 following oral administration of glibenclamide tablets.....	60
12	Plasma glibenclamide concentration-time profile of subject No.9 following oral administration of glibenclamide tablets.....	61
13	Plasma glibenclamide concentration-time profile of subject No.10 following oral administration of glibenclamide tablets.....	62
14	Plasma glibenclamide concentration-time profile of subject No.11 following oral administration of glibenclamide tablets.....	63
15	Plasma glibenclamide concentration-time profile of subject No.12 following oral administration of glibenclamide tablets.....	64
16	Comparison of mean plasma glibenclamide concentration-time profile from 12 subjects following oral administration of glibenclamide tablets.....	65
17	Calibration curve of glibenclamide in	

Figure		Page
	simulated intestinal fluid TS without enzyme (pH 7.5 ± 0.1).....	105
18	Calibration curve of glibenclamide in human plasma.....	106
19	CSTRIP computer program output.....	108

LIST OF ABBREVIATIONS

°C	=	degree Celcius
mg	=	milligrams
mcg	=	microgram
ng	=	nanogram
g	=	gram
kg	=	kilogram
mcl	=	microlitre
ml	=	millilitre
L	=	Litre
mm	=	millimetre
cm	=	centrimetre
nm	=	nanometre
min	=	minute
hr	=	hour
r.p.m.	=	revolutions per minute
M	=	molar
N	=	normal
U.S.P.	=	United States Pharmacopoeia
B.P.	=	British Pharmacopoeia
UV	=	ultra violet
V/V	=	volume by volume
yr	=	year
C _{max}	=	peak plasma level
t _{lag}	=	lag time

t_{\max} = time to peak plasma level

AUC = area under the concentration-time curve

K_a = absorption rate constant

K_{el} = elimination rate constant

$t_{1/2}$ = half-life

S.D. = standard deviation

S.E.M. = standard error of the mean