

**Thesis Title** Bioequivalence Study of the 850-mg Metformin Tablet from Two Formulations in Healthy Thai Male Volunteers

**Author** Ms. Jenwara Saengchan

**Degree** Master of Science (Pharmacology)

**Thesis Advisory Committee**

Assoc. Prof. Noppamas Rojanasthien, M.D. Chairperson

Assoc. Prof. Dr. Chaichan Sangdee Member

Assoc. Prof. Maleeya Manorot, M.D. Member

Assoc. Prof. Dr. Supanimit Teekachunhatean, M.D. Member

Asst. Prof. Sukit Rungapinun, M.D. Member

**ABSTRACT**

The objective of the study was to assess the bioequivalence of two oral formulation of metformin hydrochloride in 26 healthy Thai male volunteers. The study was to conducted as a randomized, single dose, two-treatment, two-period, two-sequence crossover design with a one-week washout period. A single dose of 850-mg metformin either the reference formulation (Glucophage®) or the test formulation (manufactured by GPO, Bangkok, Thailand) was given after overnight fast. Blood samples were collected before (0 h) and at 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 8, 10, 14, 24 and 30 h after dose administration. Plasma metformin concentrations were determined by using high performance liquid chromatography (HPLC) with UV detection after protein precipitation. The pharmacokinetic parameters were analyzed by non-compartmental analysis, thereafter the analysis of variance (ANOVA) was

carried out using logarithmically transformed data of the AUC and  $C_{\max}$  and untransformed  $T_{\max}$ . Bioequivalence was obtained according to 90% confidence interval (CI) of the difference between formulations within 0.8-1.25 for the AUC and  $C_{\max}$ . The results showed that the median  $T_{\max}$  of the test (2 h) and the reference (2.25 h) were similar and the mean [90% CI] for the  $T_{\max}$  difference of -0.10 [(-0.33)-0.14] h was within the bioequivalence range of  $\pm 0.48$  h. The ANOVA also showed no statistically significant differences between the AUC and  $C_{\max}$  values between the test and the reference preparations. The means (90% CI) for the ratios  $\frac{\text{Test}}{\text{Reference}}$  were 1.09 (1.04-1.16), 1.10 (1.04-1.16), and 1.12 (1.04-1.20), respectively for  $AUC_{0-t}$ ,  $AUC_{0-\infty}$  and  $C_{\max}$ . Since these values were within the bioequivalence range, the study demonstrated the bioequivalence of the two preparations.



ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
Copyright© by Chiang Mai University  
All rights reserved

|                                |   |               |
|--------------------------------|---|---------------|
| ชื่อเรื่องวิทยานิพนธ์          | การศึกษาชีวสมมูลของยาเม็ดเมทฟอร์มมินขนาด 850 มิลลิกรัม 2 คำรับใน<br>อาสาสมัครชายไทยสุขภาพดี |               |
| ผู้เขียน                       | นางสาวเจนวรา แสงจันทร์  |               |
| ปริญญา                         | วิทยาศาสตรมหาบัณฑิต (เภสัชวิทยา)  |               |
| คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ | รศ. พญ. นพมาศ โรจนเสถียร  | ประธานกรรมการ |
|                                | รศ. ดร. ชัยชาญ แสงดี  | กรรมการ       |
|                                | รศ. พญ. มาลียามโนรณ   | กรรมการ       |
|                                | รศ. ดร. นพ. สุกนิมิต ทิฆมชุนหะเถียร   | กรรมการ       |
|                                | ผศ. นพ. สุกิจ รุ่งอภิรัตน์  | กรรมการ       |
|                                | บทคัดย่อ  |               |

วัตถุประสงค์ของงานวิจัยนี้คือ การศึกษาชีวสมมูลของเมทฟอร์มมินไฮโดรคลอไรด์ชนิดเม็ด 2 คำรับในอาสาสมัครชายไทยสุขภาพดีจำนวน 26 คน การศึกษาครั้งนี้อาสาสมัครแต่ละคนจะได้รับยาเมทฟอร์มมินจากทั้งสองบริษัทโดยวิธีการสุ่มไขว้แบบสองช่วงและสองระยะ เว้นระยะห่างของการศึกษาแต่ละครั้งนาน 1 สัปดาห์ ในแต่ละช่วงของการศึกษาอาสาสมัครแต่ละคนจะได้รับยาเมทฟอร์มมินชนิดรับประทานขนาด 850 มิลลิกรัม ซึ่งเป็นยาต้นตำรับ (กลูโคฟาช®) และยาทดสอบ (ผลิตโดยองค์การเภสัชกรรมแห่งประเทศไทย) โดยการให้ยาแบบครั้งเดียวหลังจากงดน้ำและอาหารในคืนก่อนการศึกษา อาสาสมัครจะถูกเก็บตัวอย่างเลือดก่อนได้รับยาและหลังได้รับยาที่เวลา 0.5 นาฬิกา, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 8, 10, 14, 24 และ 30 ชั่วโมงตามลำดับ นำตัวอย่างเลือดที่ได้ไปตรวจวัดระดับยาเมทฟอร์มมินด้วยวิธีโครมาโตกราฟีชนิดของเหลวสมรรถนะสูงที่เชื่อมต่อกับเครื่องต่อกับเครื่องวัดแสงยูวี นำผลการวัดระดับยาเมทฟอร์มมินของอาสาสมัครแต่ละคนมาประเมินค่าทางเภสัชศาสตร์ที่วิเคราะห์ใช้แบบจำลองไม่ใช้ห้อง (non-compartmental model)

การวิเคราะห์ทางสถิติเพื่อหาชีวสมมูลของยา จะเปรียบเทียบค่าทางเภสัชศาสตร์ระหว่างยาทดสอบและยาต้นตำรับโดยใช้การวิเคราะห์ความแปรปรวน(อะโนวา) ช่วงของชีวสมมูลที่ยอมรับได้คือ ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 90 ของผลต่างของพื้นที่ใต้กราฟและความเข้มข้นสูงสุดของยาในกระแสเลือดระหว่างยาทดสอบและยาต้นตำรับอยู่ในช่วง 0.8-1.25 ผลการศึกษาพบว่าค่ามัธยฐานของเวลาที่ความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดของยาทดสอบและยาต้นตำรับมีค่า 2 ชั่วโมง และ 2.25 ชั่วโมง ตามลำดับ และค่าเฉลี่ยของความแตกต่าง (ช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 90) มีค่าเท่ากับ -0.10 ชั่วโมง [(-0.33)-0.14 ชั่วโมง] ซึ่งอยู่ในช่วงชีวสมมูลที่ยอมรับได้คือ  $\pm 0.48$  ชั่วโมง ส่วนค่าเฉลี่ยและช่วงความเชื่อมั่นร้อยละ 90 ของสัดส่วนของพื้นที่ใต้กราฟที่เวลา 0-30 ชั่วโมง, 0-อนสงไขยและความเข้มข้นสูงสุดของยาในเลือดระหว่างยาทดสอบ/ยาต้นตำรับ มีค่าเท่ากับ 1.09 (1.04-1.16), 1.10 (1.04-1.16), 1.12 (1.04-1.20) ตามลำดับ ซึ่งค่าเหล่านี้อยู่ในช่วงค่าชีวสมมูลที่ยอมรับ ดังนั้น การศึกษาครั้งนี้จึงสรุปได้ว่ายาทั้งสองตำรับมีชีวสมมูลกัน

ลิขสิทธิ์มหาวิทยาลัยเชียงใหม่  
Copyright© by Chiang Mai University  
All rights reserved