



Study on Drug-Drug Interaction between Carvedilol and Gliclazide in Normal and Diabetic Rats

M.A. RAJA ¹*, Kola VENU ², Prasenjit MONDAL ², Uppalapati SOWMYA ³,
Manish K. THIMMARAJU ⁴, Hanwathe PARAMESHWAR ⁵ & Rudra D. KUMAR ²

¹ Department of Biomedical Engineering, Dr. N.G.P Institute of Technology,
Coimbatore, Tamilnadu-641048, India

² Department of Pharmacy, Vaageswari college of Pharmacy,
Thimmapur, Karimnagar-505481, India

³ Department of Pharmacology, V.L. College of Pharmacy, Raichur-584101, India

⁴ Department of Pharmacy, Balaji Institute of Pharmaceutical Sciences,
Narsampet, Warangal-506132, India

⁵ Department of Pharmacy, Mother Teresa Collage of Pharmacy,
NFC Nagar, Ghatkesar, Hyderabad-50130, India.

SUMMARY. The aim of this work was to study the drug-drug interaction between carvedilol, a non selective β -blocker, with gliclazide (sulfonil urea derivative used in type-II diabetes). Multidrug therapy is required in conditions of diabetes and hypertension present in the same individual. During this time there is every possibility of drug-drug interaction. It was reported that when β -blockers and sulfonilurea derivatives are administered concomitantly β -blockers will enhance hypoglycemic activity of oral antidiabetic drugs and cause hypoglycemic complication. Considering this drug-drug interaction the present work was planned to verify the above reported drug-drug interaction with combination of different doses of carvedilol (5, 10, and 20 mg/Kg) and single dose of gliclazide (10 mg/Kg), and combination of repeated doses of carvedilol followed by a single dose of gliclazide in both normal healthy and streptozotocin induced diabetic rats. 0.1 N NaOH is used as vehicle for both carvedilol and gliclazide. Streptozotocin was used to induce diabetes in rats and serum glucose levels were analysed by using GOD/POD method on semi-autoanalyzer (ERBA Mannheim, HEM-5 plus v2), at prefixed time intervals like 0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12, and 24 h. Gliclazide 10 mg/Kg has exhibited a significant hypoglycemic activity and antidiabetic activity in normal and streptozotocin induced diabetic rats. Carvedilol at different doses as mentioned above also produced a significant and dose dependent hypoglycemic and antidiabetic activity in normal/streptozotocin induced diabetic animals. Carvedilol in combination with single dose of gliclazide and also repeated doses followed by single dose of gliclazide combination produced a significant reduction in hypoglycemic and antidiabetic activity of gliclazide. From the experimental study it was noted that dose of gliclazide has to be readjusted during these drugs combination. However an opposite effect is noted than the theoretical effect reported in literature *i.e.*, β -blocker carvedilol reduced the antidiabetic activity of gliclazide rather than potentiation. So the interaction has to be checked in human volunteers with hypertension and diabetic conditions.

RESUMEN. El objetivo de este trabajo fue estudiar la interacción farmacológica entre el carvedilol, un bloqueador β no selectivo, con gliclazida (derivado de sulfonilurea utilizado en la diabetes tipo II). La terapia con múltiples fármacos es necesaria en condiciones de diabetes e hipertensión presentes en el mismo individuo. Durante este tiempo hay todas las posibilidades de interacción farmacológica. Se informó que cuando los bloqueadores β y los derivados de la sulfonilurea se administran de forma concomitante, los bloqueadores β aumentan la actividad hipoglucemiante de los fármacos antidiabéticos orales y causan una complicación hipoglucémica. Teniendo en cuenta esta interacción fármaco-fármaco, se planificó el presente trabajo para verificar la interacción fármaco-fármaco informada anteriormente con una combinación de diferentes dosis de carvedilol (5, 10 y 20 mg/Kg) y una dosis única de gliclazida (10 mg Kg) y la combinación de dosis repetidas de carvedilol seguidas de una dosis única de gliclazida en ratas diabéticas normales sanas e inducidas por estreptozotocina. NaOH 0.1 N se utiliza como vehículo para carvedilol y gliclazida. Se usó estreptozotocina para inducir diabetes en ratas y se analizaron los niveles de glucosa en suero utilizando el método GOD/POD en semiautanalizador (ERBA Mannheim, HEM-5 más v2), a intervalos de tiempo prefijados DE 0, 0.5, 1, 2, 4, 6, 8, 12 y 24 h. Gliclazida 10 mg/Kg ha mostrado una actividad hipoglucemiante significativa y una actividad antidiabética en ratas diabéticas normales e inducidas por estreptozotocina. El carvedilol a diferentes dosis como se mencionó anteriormente también produjo una actividad hipoglucémica y antidiabética significativa y dependiente de la dosis en animales diabéticos

KEY WORDS: drug-drug interaction, carvedilol, β -blocker, gliclazide, streptozotocin, normal and diabetic rats.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: mosamraja80@gmail.com

normales/inducidos por estreptozotocina. El carvedilol en combinación con una dosis única de gliclazida y también dosis repetidas seguidas de una combinación de una sola dosis de gliclazida produjo una reducción significativa en la actividad hipoglucemiante y antidiabética de la gliclazida. Del estudio experimental se observó que la dosis de gliclazida se debe reajustar durante la combinación de estos fármacos. Sin embargo, se observa un efecto opuesto que el efecto teórico informado en la literatura, es decir, el β -bloqueador carvedilol redujo la actividad antidiabética de la gliclazida en lugar de la potenciación. Por lo tanto, la interacción debe comprobarse en voluntarios humanos con hipertensión y condiciones diabéticas.
