

SIMULTANEOUS ANALYSIS OF GLICLAZIDE, METFORMIN AND THEIR IMPURITIES BY CAPILLARY ELECTROPHORESIS

METHINEE SRISUNAKRUA 5136809 PYPE/M

M.Sc. in Pharm (PHARMACEUTICAL CHEMISTRY)

THESIS ADVISORY COMMITTEE: LEENA SUNTORNSUK, Ph.D., NONGLUCK RUANGWISES, Ph.D.

ABSTRACT

Metformin (MET) and gliclazide (GCZ) are mostly used in patients with impaired insulin production (type II diabetes). Currently, both drugs are combined to improve patient compliance. Regulatory compendia of each drug are described in the United States and British Pharmacopeias. In tablet formulation, a significant impurity of GCZ is gliclazide impurity F (GZF) whereas cyanoguanidine (CGN) is a major MET impurity. To date, methods for simultaneous analysis of both drugs are not available. For consumer protection, analytical methods of these drugs are urgently needed. The aim of this study was to optimize micellar electrokinetic chromatography (MEKC) conditions for the determination of MET and GCZ in a single run. Electrophoretic separation was carried out on the Beckman Coulter P/ACE MDQ instrument, equipped with a photodiode array at 225 nm and bare-fused silica capillary with a total length of 60.2 cm (to detector 50.0 cm). The temperature, voltage, and pressure were set at 25 °C, 15 kV, and 0.7 psi, respectively. The optimum conditions were obtained by varying type and concentration of buffer, surfactants, additives (i.e. ion pairing reagents, cyclodextrins (CD), and cetyl trimethylammonium bromide (CTAB)), organic modifiers, and the pH of the background electrolyte (BGE). Good separation of MET, CGN, GCZ, GZF and glibenclamide (GBM) used as an internal standard were found with 10 mM sodium dihydrogen phosphate buffer (pH 7.0) containing 1.8 mg/mL carboxymethyl-beta-CD, 30 mM 2-hydroxypropyl-beta-CD, 3 mM CTAB, 15 mM propane sulfonate, 0.2 mg/mL Brij-35, and 15 % v/v methanol for 25 min. Due to the volatility of methanol, it was replaced by ethanol in method validation and application experiments. The method was validated and the results showed good linearity ($r^2 > 0.9974$), precision (%RSD < 3.35), and recovery (98.9-102.0%). The method can be successfully applied for quality control of combined MET and GCZ formulations.

KEY WORDS: CAPILLARY ELECTROPHORESIS/GLICLAZIDE/METFORMIN

64 pages

การวิเคราะห์กัลลิกลาไซด์, เมทฟอร์มิน และสารปนเปื้อน โดยแคปิลลารีอิเล็กโทรโฟรีซิส

SIMULTANEOUS ANALYSIS OF GLICLAZIDE, METFORMIN AND THEIR IMPURITIES BY
CAPILLARY ELECTROPHORESIS

เมทินีศรีสุนทรวิวัฒน์ 5136809 PYPE/M

ภ.ม. (เภสัชเคมี)

คณะกรรมการที่ปรึกษาวิทยานิพนธ์ : ถิณาสุนทรสุข, Ph.D., นงลักษณ์ เรืองวิเศษ, Ph.D.

บทคัดย่อ

เมทฟอร์มิน และกัลลิกลาไซด์ นิยมใช้ในการรักษาโรคเบาหวาน ชนิดที่ 2 ซึ่งผู้ป่วยมีภาวะพร่องอินซูลิน ในปัจจุบันมีการนำยาทั้งสองชนิดมาผลิตในรูปแบบผสมเพื่อความสะดวกในการรับประทานของผู้ป่วย การควบคุมคุณภาพของยาแต่ละชนิด มีระบุในตำรายาของอเมริกาและอังกฤษ สำหรับเภสัชภัณฑ์ยาเม็ด เมทฟอร์มินมีสารปนเปื้อนที่สำคัญคือ ไชซาโนกัวนินดิน ในขณะที่กัลลิกลาไซด์ มีสารปนเปื้อนที่สำคัญคือ สารปนเปื้อนเอฟ (GZF) ปัจจุบันนี้ยังไม่มียูวิธีวิเคราะห์ยาผสมสองชนิดนี้ จุดมุ่งหมายของงานวิจัยนี้ เพื่อศึกษาและพัฒนาวิธีวิเคราะห์สารเหล่านี้ในคราวเดียวโดยใช้เทคนิค ไมเซลลารี อิเล็กโทร โคนติก โครมาโตกราฟี ทำการวิเคราะห์ โดยใช้เครื่องมือยี่ห้อ Beckman coulter P/ACE MDQ,วิเคราะห์การดูดกลืนแสงด้วย โฟโต ไดโอด อาร์เรย์ ที่ความยาวคลื่น 225 นาโนเมตร , หลอดซิลิกาแคปิลลารี มีความยาวทั้งหมด 60.2 ซม. (ระยะถึงเครื่องตรวจวัด 50.0 ซม.) อุณหภูมิที่ใช้ 25 องศาเซลเซียส, ความต่างศักย์ 15 กิโลโวลต์, ใช้ความดันในการฉีด 0.7 ปอนด์ต่อตารางนิ้ว การพัฒนาวิธีวิเคราะห์ ทำโดยศึกษาปัจจัยต่างๆ เช่นการปรับสัดส่วนของชนิดและความเข้มข้นของบัฟเฟอร์ , สารลดแรงตึงผิว, สารเติมแต่ง เช่น ไอออนแพร์รีเอเจนต์ , โซลโคเด็กทรีน , ซิติล ไตรเมทิลแอมโมเนียมโบรไมด์ , ตัวทำละลายสารอินทรีย์ และค่าพีเอช ผลการศึกษา พบการแยกสารเมทฟอร์มิน , ไชซาโนกัวนินดิน , กัลลิกลาไซด์ , สารปนเปื้อนเอฟและกลีเบนคลาไมด์ (ใช้เป็นสารมาตรฐานภายใน) ทำได้ภายใน 25 นาที โดยใช้ 1.8 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร คาร์บ็อกซีเมททิล-เบตา-โซลโคเด็กทรีน , 30 มิลลิโมลาร์ 2-ไฮดรอกซี โพรพิล-เบตา-โซลโคเด็กทรีน , 3 มิลลิโมลาร์ ซิติล ไตรเมทิลแอมโมเนียมโบรไมด์ , 15 มิลลิโมลาร์ โพรเพน ซัลโฟเนต , 0.2 มิลลิกรัมต่อมิลลิลิตร บริท-35 และเมทานอล ร้อยละ 15 โดยปริมาตร ใน 10 มิลลิโมลาร์ ฟอสเฟต บัฟเฟอร์ , พีเอช 7.0 การประเมินวิธีและประยุกต์ในการวิเคราะห์ยา ใช้เมทานอลแทนเมทานอล เนื่องจากเมทานอลระเหยอย่างรวดเร็ว ทำให้ผลการวิเคราะห์คลาดเคลื่อน วิธีที่พัฒนาขึ้นให้ค่าความสัมพันธ์เส้นตรงที่ดี ($r^2 > 0.9974$), ค่าความแม่นยำดี (%RSD < 3.35) และค่าความถูกต้องอยู่ในช่วงร้อยละ 98.9-102.0 ดังนั้นวิธีนี้สามารถนำมาใช้ควบคุมคุณภาพของยาผสมเมทฟอร์มินและกัลลิกลาไซด์อย่างมีประสิทธิภาพ