



## Comparative Pharmacokinetic Study Among 2 Metformin and Vildagliptin Fixed Dose Formulations in Diabetic Pakistani Patients: A Single-Dose, Randomized, Open-Label, 2-Period Crossover Study Using Liquid Chromatographic Techniques

Abdul SHAKOOR \*, Sajad HUSSAIN, Ayoub RASHID & Ahmad ADNAN \*

Department of Chemistry, Government College University,  
Lahore, Pakistan.

**SUMMARY.** Type 2 Diabetes mellitus is most widespread form of diabetes. Metformin and vildagliptin are basically used for type 2 diabetes mellitus. Metformin (MTF) is a biguanide drug and vildagliptin is a dipeptidyl peptidase 4(DPP4) inhibitor which are orally administered and managed as a primary treatment of diabetes mellitus. In patients with type 2 diabetes, MTF enhances glucose tolerance as well as it also decreases the postprandial and plasma glucose while it improves the rate of glucose uptake and following biochemical processes to increase its utilization. Metformin is basically absorbed in the small intestine having oral bioavailability of approx. 60% under fasting condition. Its plasma protein binding is negligible, and it is not utilized biologically by the liver. Vildagliptin is a new oral antidiabetic drug that improves pancreatic islet cell response to glucose. A wide ranging clinical evaluation project involving approximately 22,000 patients and 7000 patient-years of exposure to vildagliptin has shown that the agent is very active and effective in improving glycemic control in patients with type 2 diabetes mellitus. Studies of vildagliptin as an add-on to metformin have shown prominent improvements in glycemic control. The contemporary research is focused to validate a simple and quick method for simultaneous determination of metformin hydrochloride (MTF) and vildagliptin (VLD) in tablet in addition to a pharmacokinetic analysis in human plasma. Isocratic elution of both the analytes were performed at 35 °C by injecting 20 µL into Thermo Hypersil ODS C18 column (5 µm, 4.6 × 250 mm) while the flow rate was 0.8 mL/min. The mobile phase consists of methanol, acetonitrile and phosphate buffer (5:30:65, v/v, pH 3.5) and wavelength was adjusted to 212 nm. The overall run time per sample was 7.0 min with retention time of 3.36 and 5.41 min for metformin hydrochloride and vildagliptin, respectively. The calibration curve was linear from 10-140 µg/mL for metformin and 1-14 µg/mL for vildagliptin with R<sup>2</sup> (coefficient of determination) ≤ 0.9919 while % RSD was less than 1.13 and 0.97 %, respectively, for repeatability and reproducibility. The proposed RP-HPLC method showed accuracy as well as precision, providing recoveries which fall between the range of 100.13-100.29 %. For pharmacokinetic study, the proposed comparative method successfully determined the MTF and VLD concentration in human plasma after oral intake of both drugs to Pakistani diabetic subjects.

**RESUMEN.** La diabetes mellitus tipo 2 es la forma más extendida de diabetes. Metformina y vildagliptina se usan básicamente para la diabetes tipo 2. Metformina (MTF) es un fármaco biguanídico y vildagliptina es un inhibidor de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP4) que se administra por vía oral y se usa como tratamiento primario de la diabetes mellitus. En pacientes con diabetes tipo 2, la MTF mejora la tolerancia a la glucosa y también disminuye la glucosa posprandial y plasmática, al tiempo que mejora la tasa de captación de glucosa y sigue los procesos bioquímicos para aumentar su utilización. Metformina se absorbe básicamente en el intestino delgado y tiene una biodisponibilidad oral de aprox. 60% en condiciones de ayuno. Su unión a las proteínas plasmáticas es insignificante y no es utilizada biológicamente por el hígado. La vildagliptina es un nuevo fármaco antidiabético oral que mejora la respuesta de las células de los islotes pancreáticos a la glucosa. Un amplio proyecto de evaluación clínica con aproximadamente 22.000 pacientes y 7000 pacientes-años de exposición a vildagliptina ha demostrado que el agente es muy activo y eficaz para mejorar el control glucémico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Los estudios de vildagliptina como complemento de la metformina han mostrado mejoras notables en el control glucémico. La investigación contemporánea se centra en validar un método simple y rápido para la determinación simultánea de clorhidrato de metformina (MTF) y vildagliptina (VLD) en tabletas, además de un análisis farmacocinético en plasma humano. La elución isocrática de ambos analitos se realizó a 35 °C mediante la inyección de 20 µL en la columna Thermo Hypersil ODS C18 (5 µm, 4,6 × 250 mm), mientras que el caudal fue de

**KEY WORDS:** bioavailability, diabetes mellitus, HPLC, pharmacokinetic, plasma glucose, postprandialglucose, metformin, vildagliptin.

\* Authors to whom corresponding should be addressed. E-mails: ahmadadnan@gcu.edu.pk (Ahmad Adnan); chemistpbu@gmail.com (Abdul Shakoor).

0,8 mL/ min. La fase móvil consiste en metanol, acetonitrilo y tampón fosfato (5:30:65, v/v, pH 3.5) y la longitud de onda se ajustó a 212 nm. El tiempo total de ejecución por muestra fue de 7.0 min con un tiempo de retención de 3.36 y 5.41 mins para el clorhidrato de metformina y vildagliptina, respectivamente. La curva de calibración fue lineal de 10-140  $\mu\text{g/mL}$  para metformina y 1-14  $\mu\text{g/mL}$  para vildagliptina con  $R^2$  (coeficiente de determinación)  $\leq 0.9919$ , mientras que el% de RSD fue inferior a 1.13 y 0.97%, respectivamente, para repetibilidad y reproducibilidad. El método RP-HPLC propuesto mostró precisión y precisión, proporcionando recuperaciones que se encuentran en el rango de 100.13-100.29%. Para el estudio farmacocinético, el método comparativo propuesto determinó con éxito la concentración de MTF y VLD en plasma humano después de la ingesta oral de ambos fármacos a sujetos diabéticos pakistaníes.

---