Cromatografía y Técnicas de Separación

Ahir et al., J Chromat Separation Techniq 2013, 4:1
http://dx.doi.org/10.4172/2157-7064.1000166

Artículo de Investigación — Acceso Abierto

Estimación simultánea de hidrocloruro de metformina y repaglinida en formulaciones farmacéuticas por un método de HPTLC-Densitometría

Keyur B Ahir, Emanual Michael Patelia* y Arpit Shah

Departamento de Química Farmacéutica y Análisis, Indukaka Ipcowala Facultad de Farmacia de Nueva Vallabh Vidyanagar-388121, Gujarat, India

Resumen

Se ha desarrollado un método sencillo, preciso, rápido, selectivo y económico de cromatografía líquida de alta resolución en fase inversa (HPTLC) para el análisis simultáneo de hidrocloruro de metformina y repaglinida. El método de HPTLC fue desarrollado usando placas recubiertas de gel de sílice G60 F254 como fase estacionaria, utilizando metanol: sulfato de amonio (0.25%) (pH 5.7) (2.5:7.5, v/v) como fase móvil. Las placas fueron digitalizadas a aproximadamente 243 y 236 nm por HPLC y HPTLC respectivamente. En el método de HPTLC ambos fármacos se resolvieron usando la fase móvil propuesta y los valores de Rf encontrados fueron de 0.34 para el MET y 0.60 para el REPA. El método es lineal en el rango de 500-2500 ng/banda para el MET y 100-500 ng/banda para REPA. Este procedimiento de HPTLC es económico, sensible y requiere menos tiempo que otros procedimientos cromatográficos. Es una herramienta fácil de usar y con importancia para el análisis de la forma de dosificación combinada.

Palabras clave: HPTLC; Recubierto de gel de sílice G 60 F_{254} platos; Repaglinida (REPA); Metfornine (MET)

Introducción

El clorhidrato de metformina (MET, (1-carbamimidamido-N,Ndimetilmetanimidamida; Figura 1a) es ampliamente utilizado en el tratamiento, no dependiente de la insulina, de la diabetes mellitus (NIDDM) [1] La repaglinida (REPA; (S)-(+)-2-etoxi-4-[2-(3-metil-1-[2-(piperidin-1-il) fenil] butilamino)-2oxoetil] ácido benzoico; (Figura 1b) se utiliza para el tratamiento de la diabetes mellitus no dependiente de insulina junto con dieta y ejercicio [2].

La búsqueda bibliográfica revela la existencia de varios métodos analíticos como HPLC [3-17], UV [18-23] y HPTLC [24,25] para la determinación de MET y REPA ya sea individualmente o en combinación con otros fármacos. La revisión de la literatura nos llevó a desarrollar un método simultáneo preciso, selectivo y exacto para la estimación del MET y REPA combinados en formas de dosificación.

Experimental

Materiales y reactivos

El clorhidrato de metformina se adquirió de Torrent Pharmaceuticals Ltd., Ahemdabad y la repaglinida se obtuvo de Torrent Pharmaceuticals Ltd., Ahemdabad. Se utilizó metanol (Grado HPLC), tolueno (Grado AR), sulfato de amonio, alcohol isopropílico (Grado AR), amoníaco y acetato de etilo como disolventes para preparar la fase móvil. EUREPA MF en comprimidos (Torrent Pharmaceuticals Ltd, Ahemdabad) se adquirió de un mercado local.

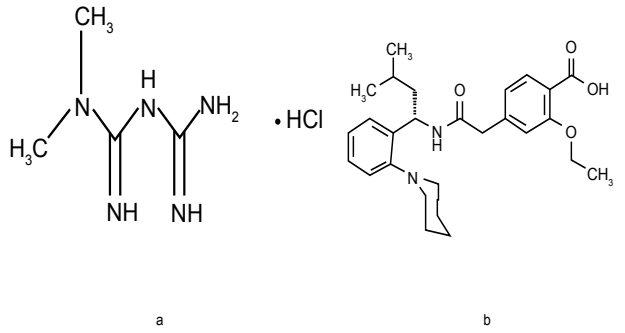

Figura 1: Estructura del Clorhidrato de Metformina (a) y repaglinida (b).

Condiciones cromatográficas

Una placa de aluminio recubierta de gel de sílice G60-F254 (100×100 mm, espesor de capa 0.2 mm) previamente lavada con metanol se utilizó como fase estacionaria. El desarrollo lineal ascendente se llevó a cabo en una cámara de CAMAG de doble cubeta de vidrio (20×20 cm) equilibrada con la fase móvil metanol: sulfato de amonio (0.25%) (pH 5.7) (2.5:7.5 v/v) durante 30 min a temperatura ambiente. La longitud de la carrera cromatograma fue de 70 mm. La evaluación cuantitativa de la placa se realizó en el modo de absorbancia a 236 nm. Las dimensiones de hendidura fueron 5 mm de longitud y 0.45 mm de ancho, con una velocidad de barrido de 20 mm/s con un camag computarizado TLC scanner -3 integrado con el software win CATS 4.

Preparación de la disolución de sulfato de amonio (0.25%): Pesar exactamente 0.25 g de sulfato de amonio en un matraz aforado de 100 ml y añadir 25 ml de agua destilada, agitar bien y enrasar con agua destilada.

Preparación de la muestra

Se pesaron veinte comprimidos con precisión y se trituraron en polvo fino. Una cantidad de polvo de los comprimidos equivalente a 250 mg de MET (1 mg de REPA) se pesó con precisión y se transfirió a un matraz aforado de 10 ml. Se añadieron unos pocos ml de metanol a este matraz y se sometió a ultrasonidos durante 5 min. La

***Autor para la correspondencia:** Emanual Michael Patelia, Departamento de Química Farmacéutica y Análisis, Indukaka Ipcowala Facultad de Farmacia de Nueva Vallabh Vidyanagar-388121, Gujarat, India, E-mail: ricky.emanual@gmail.com

Recibido el 11 de enero 2012, **Aceptado el** 29 de enero 2013, **Publicado el** 31 de enero 2013

Cita: Ahir KB, Patelia EM, Shah A (2013) Estimación simultánea de hidrocloruro de metformina y repaglinida en formulaciones farmacéuticas por un método de HPTLC-Densitometría. J Chromat Separation Techniq 4: 166. doi: 10.4172/2157-7064.1000166

Derechos de autor: © 2013 Ahir KB, et al. Este es un artículo de acceso abierto distribuido bajo los términos de la licencia Creative Commons Attribution License, que permite el uso ilimitado, distribución y reproducción en cualquier medio, siempre que el autor original y la fuente sean debidamente citados.

disolución se filtró usando papel de filtro Whatman Nº1 y se transfirió a otro matraz aforado de 10 ml, que se aforó con metanol. Se tomó 1 ml de esta disolución, se transifrió a un matraz aforado de 10 ml y se aforó con metanol. Se tomó una alícuota de 1 ml de la disolución anterior, se añadió 1 ml de 500 ng/banda de disolución patrón de REPA (ADICIÓN DE PATRÓN) diluido a 10 ml con metanol para obtener una concentración final de 250 ng/banda de MET (y 51 ng/banda de REPA). Alícuotas adecuadas de estas disoluciones se aplicaron a placas de HPTLC y se analizaron los contenidos de MET y REPA utilizando el método propuesto, como se describe anteriormente.

Preparación de la disolución patrón: Se pesó REPA (10 mg) con precisión y la cantidad se transfirió a un matraz volumétrico de 10 ml y se disolvió en unos pocos ml de metanol. Se aforó con metanol para obtener una disolución conteniendo 1000 µg/ml de REPA. El MET (10 mg) se pesó con precisión y se transfirió a un matraz aforado de 10 ml y se disolvió en unos pocos ml de metanol. Se aforó con metanol para obtener una disolución conteniendo 1000 µg/ml de MET. Estas disoluciones madre se utilizan para construir la curva de calibración.

Validación del método

El método desarrollado se validó para la linealidad y rango, especificidad, exactitud, precisión, límite de detección, límite de cuantificación, robustez y estabilidad de la disolución, como indican las directrices ICH.

Linealidad y rango: La linealidad del método se evaluó mediante la construcción de curvas de calibración a cinco niveles de concentración en un rango de 500-2500 ng/banda y de 100-500 ng/banda de MET y REPA respectivamente. Las curvas de calibración fueron construidas con la ayuda del software winCATS, trazando de área de pico frente a la concentración.

Especificidad: La especificidad del método se determinó mediante el análisis de MET y REPA en presencia de excipientes como celulosa microcristalina, estearato de magnesio, povidona, propilenglicol, sorbitol, talco, dióxido de titanio, glicoles de polietileno utilizados comúnmente en las formulaciones de comprimidos. Las bandas de MET y REPA se confirmaron mediante la comparación de los valores de R_f y los respectivos espectros de la muestra con las de los patrones. La pureza de pico de MET y REPA se aseguró mediante la comparación de los espectros a tres niveles diferentes, es decir, el pico de inicio, pico ápice y las posiciones finales del pico.

Exactitud (% de recuperación): La exactitud del método se determinó mediante el cálculo de la recuperación de MET y REPA por el método de adición de patrón. Cantidades conocidas de MET (0%, 50%, 100%, 150%) y de REPA (0%, 50%, 100%, 150%) se añadieron a una muestra pre-cuantificada y la cantidad de MET y REPA se estimó midiendo el área del pico e interpolando estos valores en la ecuación de la línea recta de la curva de calibración.

Precisión del método (repetibilidad): La repetibilidad de la medida de área de pico se determinó mediante el análisis de MET y REPA (1500 y 300 ng/banda) en una muestra seis veces sin cambiar la posición de la placa.

Precisión intermedia (reproducibilidad): La precisión se evaluó en términos intradía e interdía. La precisión intradía se determinó mediante el análisis de disoluciones de muestra de MET (1000, 1500, 2000 ng/banda) y de REPA (200, 300, 300 ng/banda) a tres niveles, cubriendo concentraciones bajas, medias y altas de la curva de calibración tres veces en el mismo día (n=3). La precisión interdía se determinó mediante el análisis de disoluciones de muestra de MET (1000, 1500, 2000 ng/banda) y REPA (200, 300, 400 ng/banda) a tres niveles, cubriendo concentraciones bajas, medias, altas y durante un período de 3 días (n=3). Las áreas de los picos obtenidos se utilizaron para calcular los valores medios y el % RSD.

Límites de detección (LOD) y límites de cuantificación (LOQ): El límite de detección (LOD) se define como la menor concentración de un analito que pueda realmente diferenciarse del ruido de fondo. El límite de cuantificación (LOQ) de un procedimiento analítico es la cantidad más baja de analito que puede determinarse cuantitativamente con la precisión y exactitud adecuada. Los LOD y LOQ se calcularon utilizando la ecuación siguiente, según las directrices ICH. LOD = $3{,}3\times\sigma/S$; LOQ=$10\times\sigma/S$; Donde σ es la desviación estándar de los residuales y S es la pendiente de la curva de calibración.

Robustez: Se introdujeron pequeños cambios en el tiempo de saturación de la cámara y la distancia de migración del disolvente y se examinaron los efectos sobre los resultados. La robustez del método se determinó por triplicado a una concentración de 1500 ng/banda y 300 ng/banda de MET y REPA respectivamente. Se calculó la media y el % de RSD de las áreas de los picos.

Aplicación del método validado a la formulación farmacéutica

Se pesaron veinte comprimidos con precisión y se trituraron en polvo fino. Una cantidad de polvo de los comprimidos equivalente a 250 mg de MET (1 mg de REPA) se pesó con precisión y se transfirió a un matraz aforado de 10 ml. Se añadieron unos pocos ml de metanol a este matraz y el matraz se sometió a ultrasonidos durante 5 min. La disolución se filtró usando papel de filtro Whatman Nº1 en otro matraz aforado de 10 ml y se aforó con metanol. Se tomó 1 ml de la disolución y se traspasó a un matraz aforado de 10 ml y se aforó con metanol. A una alícuota de 1 ml de la disolución anterior se le añadió 1 ml de una disolución de patrón de REPA de 500 ng/banda (ADICIÓN DE PATRÓN) diluido a 10 ml con metanol para obtener una concentración final de 250 ng/banda de MET (y 51 ng/banda de REPA). Se aplicaron alícuotas adecuadas de estas disoluciones a placas de HPTLC y se analizó el contenido de MET y REPA utilizando el método propuesto, como se describe anteriormente.

Resultados y Discusión

Desarrollo del método y optimización de las condiciones cromatográficas

Una fase móvil conteniendo metanol: sulfato de amonio (0.25%) (pH 5.7) (2.5:7.5, v/v) permitió una buena separación de MET y REPA de su matriz. También se observó que el tiempo de saturación de la cámara y la distancia de migración del disolvente eran cruciales en la separación cromatográfica, ya que tiempos de saturación de la cámara de menos de 20 min y distancias de migración de disolvente de más de 70 mm daban como resultado la difusión de la banda de analito. Por lo tanto, se llevó a cabo el desarrollo lineal ascendente con una fase móvil de metanol:sulfato de amonio (0.25%) (pH 5.7) (2.5:7.5, v/v), en una cámara de vidrio de doble cubeta equilibrada con los vapores de la fase móvil durante 30 min a temperatura ambiente. Se utilizaron 10 ml de la fase móvil en cada desarrollo y se dejó migrar una distancia de 70 mm. Después del desarrollo, las placas de HPTLC se secaron por completo. Estas condiciones cromatográficas producen una banda bien definida y compacta de MET y REPA con una migración óptima a R_f 0.34 ± 0.002 y 0.60 ± 0.01, respectivamente. La placa revelada se sometió a

Cita: Ahir KB, Patelia EM, Shah A (2013) Simultaneous Estimation of Metformin Hydrochloride and Repaglinide in Pharmaceutical Formulation by HPTLC-Densitometry Method. J Chromat Separation Techniq 4: 166. doi: 10.4172/2157-7064.1000166

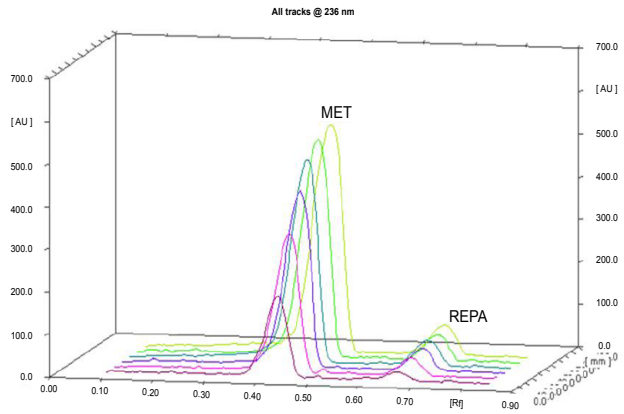

Figura 2: Superposición tridimensional de densitogramasde HPTLC debandas de calibración de MET y REPA.

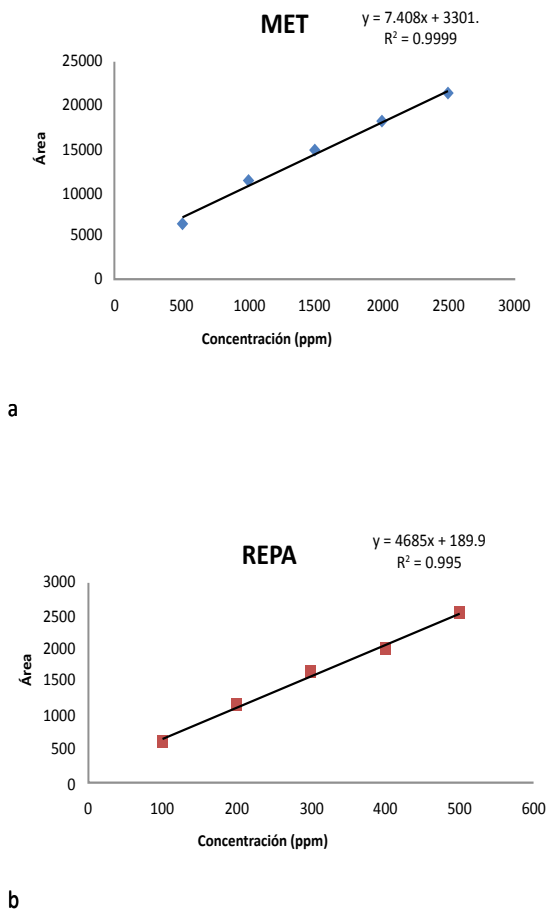

Figura 3: Gráfica de calibración de MET (a) y REPA (b) por el método de HPTLCdesarrollado.

mediciones de densitometría en el modo de exploración en la región UV de 200 a 400 nm y el espectro superpuesto se registró utilizando el Camag TLC Scanner 3. Los espectros superpuestos mostraron que ambos fármacos absorbían apreciablemente a 236 nm, así que esta longitud de onda fue seleccionada para el análisis densitométrico (Figura 2).

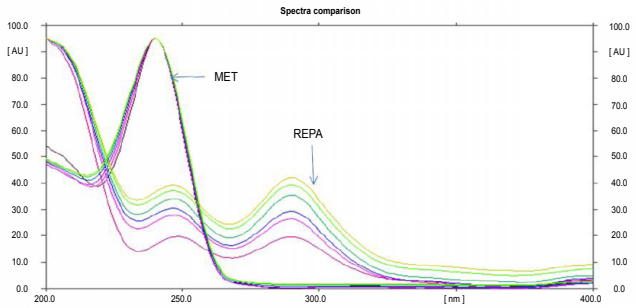

Figura 4: Espectro de absorción superpuesto de MET y REPA respectivamente.

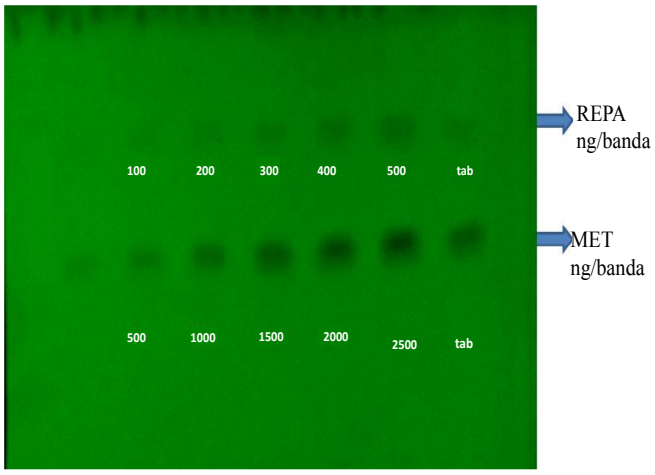

Figura 5: Fotografía de la placa de HPTLC desarrollada para MET y REPA.

Muestra	Correlación de los espectros de centro y pendiente	
	r (s, m)	r (m, e)
MET	0.998	0.996
MET en formulación de comprimidos	0.996	0.998
REPA	0.999	0.997
REPA en formulación de comprimidos	0.997	0.996

Tabla 1: Resultados de correlación de pureza de pico de MET y REPA en la formulación a principio de pico, en medio y final, usando un detector PDA.

Validación del método

Linealidad: El método resultó ser lineal en un intervalo de concentración de 500-2500 ng/banda y de 100-500 ng/banda para MET y REPA respectivamente, (n = 5) con un coeficiente de correlación de 0.999 y 0.995 para MET y REPA respectivamente (Figura 3). Los datos de regresión mostraron una buena relación lineal sobre el rango de concentración estudiado, lo que demuestra la idoneidad del método para el análisis (tabla 5). La figura 5 muestra la superposición tridimensional de los densitogramas de HPTLC de las bandas de calibración de MET y REPA a 236 nm.

Especificidad: La especificidad es la capacidad de un método analítico para determinar de manera inequívoca al analito en presencia de matriz de la muestra. La especificidad del método para MET y REPA se demostró a partir de la exploración espectral, y los resultados de la

Cita: Ahir KB, Patelia EM, Shah A (2013) Simultaneous Estimation of Metformin Hydrochloride and Repaglinide in Pharmaceutical Formulation by HPTLC-Densitometry Method. J Chromat Separation Techniq 4: 166. doi: 10.4172/2157-7064.1000166

Cantidad de muestra tomada (ng/banda)		Cantidad de patrón de fármaco añadido (ng/banda)		Adición de patrón(ng/banda)	Cantidad de fármaco recuperado (ng/banda)		%recuperación ±% RSD (n = 3)	
MET	REPA	MET	REPA	REPA	MET	REPA	MET	REPA
500	2	0	0	100	744.27	101.12	101.76 ± 1.56	99.14 ± 0.91
500	2	250	1	100	744.27	101.3	99.23 ± 0.98	98.35 ± 1.17
500	2	500	2	100	1005.21	101.76	100.49 ± 1.29	97.85 ± 0.97
500	2	1000	3	100	1475.4	105.81	98.35 ± 1.37	100.78 ± 0.67

Tabla 2: Resultados del estudio de exactitud.

Parámetros	MET	REPA
Intervalo (ng/banda)	500-2500	100-500
Factor de cola	1.46	1.31
Límite de detección (ng/banda)	98	17
Límite de cuantificación (ng/banda)	296	51
Exactitud (%)	98.35-101.76%	97.85-100.78%
	Precisión (% RSD)	
Intra-día (n=3)	0.16-0.33	0.89-1.96
Inter-día (n=3)	0.14-0.50	0.63-1.76
precisión del instrumento(% RSD)	0.16	0.89
Especificidad	Específica	Específica

Tabla 3: Resumen de los parámetros de validación del método de HPTLC desarrollado.

Parámetro	Cambios deliberados	Cambiosdeliberados	
		MET	REPA
Tiempo en la cámara de saturación (± 20%)	24 min	2.12	2.39
	36 min	1.06	0.69
Distancia de desarrollo desde el lugar de la aplicación (± 10%)	7.7 cm	2.69	1.94
	6.3 cm	1.56	1.89

Tabla 4: Resultados del estudio de robustez del método.

Formulación	Declarado en la etiqueta (mg)		% declarado en la etiqueta (n=5) ± % RSD (n=5)	
	MET	REPA	MET	REPA
EUREPA MF	500	2	99.19 ± 1.02	98.77 ± 0.63

n= número de determinaciones

Tabla 5: Resultados del análisis de MET y REPA en la forma de dosificación de comprimido combinado.

correlación (r) de pureza de pico para MET y REPA en comprimidos indican que no hay picos que coeluyan con MET y REPA, así que no hay interferencias de cualquiera de los excipientes presentes en la formulación de los comprimidos (Figuras 4 y 5) (Tabla 1).

Exactitud: La exactitud de un método analítico es la cercanía de los resultados al valor verdadero. Se determinó mediante la aplicación del procedimiento analítico en los estudios de recuperación, donde se fortifican disoluciones de muestras pre-analizadas con una cantidad conocida de patrón. La recuperación, en porcentaje, obtenida variaba entre 99.23 y 101.76% y 97.85 y 100.78% para el MET y REPA respectivamente. Los valores de recuperación demostraron la exactitud del método en el intervalo deseado (Tabla 2).

Precisión: Los valores obtenidos de % RSD para la precisión interdía e intradía fueron de 0.14 a 0.50 y de 0.16 a 0.33, respectivamente para MET. Los valores de % de RSD para la precisión interdía e intradía fueron de 0.63 a 1.76 y de 0.89 a 1.96, respectivamente para REPA. En todos los casos, los valores de % de RSD eran de menos de 2%, lo que confirma la precisión del método. La repetibilidad del dispositivo se estudió mediante la aplicación y el análisis de una muestra de MET y REPA (1500 y 300 ng/banda) tres veces. La RSD fue de menos de 2%, lo que resultaba muy por debajo de las especificaciones instrumentales (Tabla 3).

Límites de detección (LOD) y límites de cuantificación (LOQ): Bajo las condiciones experimentales utilizadas, la menor cantidad de droga que podría ser detectada (LOD) de MET y REPA fue de 98 y 17 ng/banda respectivamente. El límite de cuantificación (LOQ) de MET y REPA resultó ser de 296 y 51 ng/banda respectivamente. Los LOD y LOQ se calcularon utilizando la ecuación siguiente de la guía por la ICH. $LOD=3.3\times\sigma/S$; $LOQ=10\times\sigma/S$; Donde σ es la desviación estándar de los residuales y S es la pendiente de la curva de calibración (Tabla 3).

Robustez: La robustez se estudió mediante la introducción de pequeños cambios deliberados en las condiciones experimentales.

Robustez: Unos valores de % de RSD aceptables, obtenidos después de hacer pequeños cambios deliberados en el método de HPLC desarrollado indican que el método es robusto para la finalidad prevista (Tabla 4).

Aplicación del método

Una formulación comercializada se analizó utilizando el método propuesto, obteniendo un porcentaje de recuperación para MET y REPA de 99.19 ± 0.64 y de 98.77 ± 0.78, respectivamente, para EUREPA MF (Tabla 5). Se observó una sola banda a R_f 0.34 ± 0.002 y 0.60 ± 0.01 en el cromatograma para MET y REPA y no se observó ninguna interferencia de los excipientes presentes en la formulación de los comprimidos comercializados.

Conclusiones

Este método desarrollado y validado por el análisis simultáneo de MET y REPA en preparaciones farmacéuticas es muy rápido, exacto y preciso. El método se aplicó con éxito para la determinación de MET y REPA en formulaciones de comprimidos farmacéuticos. Por otra parte tiene la ventaja de un tiempo de ejecución corto y la posibilidad de análisis de un gran número de muestras. Ambas ventajas reducen significativamente el tiempo de análisis por muestra. Por lo tanto, este método puede ser utilizado convenientemente para el análisis de control de calidad de rutina de MET y REPA en formulaciones farmacéuticas.

Agradecimientos

Los autores están muy agradecidos al *Sophisticated Instrumentation Center for Applied Research & Testing* (SICART) (Vallabh Vidyanagar, India) por proporcionar las facilidades necesarias para llevar a cabo el trabajo de investigación. Los autores también están agradecidos a la Universidad de Farmacia indukaka ipcowala (IICP) por proporcionar las instalaciones de los laboratorios.

Referencias

1. Levine DP (2006) Vancomycin: a history. Clin Infect Dis 42: S5-S12.
2. Rybak MJ, Lomaestro BM, Rotschafer JC, Moellering RC Jr, Craig WA,

et al. (2009) Therapeutic monitoring of vancomycin in adults summary of consensus recommendations from the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. Pharmacotherapy 29: 1275-1279.

3. Matzke GR, Zhanel GG, Guay DR (1986) Clinical pharmacokinetics of vancomycin. Clin Pharmacokinet 11: 257-282.

4. Nakamura T, Takano M, Yasuhara M, Inui K (1996) In-vivo clearance study of vancomycin in rats. J Pharm Pharmacol 48: 1197-1200.

5. Yeo KT, Traverse W, Horowitz GL (1989) Clinical performance of the EMIT vancomycin assay. Clin Chem 35: 1504-1507.

6. Morse GD, Nairn DK, Bertino JS Jr, Walshe JJ (1987) Overestimation of vancomycin concentrations utilizing fluorescence polarization immunoassay in patients on peritoneal dialysis. Therapeutic Drug Monit 9: 212-215.

7. Lopez KJ, Bertoluci DF, Vicente KM, Dell'Aquilla AM, Santos SR (2007) Simultaneous determination of cefepime, vancomycin and imipenem in human plasma of burn patients by high-performance liquid chromatography. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 860: 241-245.

8. Jesus Valle MJ, Lopez FG, Navarro AS (2008) Development and validation of an HPLC method for vancomycin and its application to a pharmacokinetic study. J Pharm Biomed Anal 48: 835-839.

9. Farin D, Piva GA, Gozlan I, Kitzes-Cohen R (1998) A modified HPLC method for the determination of vancomycin in plasma and tissues and comparison to FPIA (TDX). J Pharm Biomed Anal 18: 367-372.

10. Abu-Shandi KH (2009) Determination of vancomycin in human plasma using high-performance liquid chromatography with fluorescence detection. Anal Bioanal Chem 395: 527-532.

11. Favetta P, Guitto J, Bleyzac N, Dufresne C, Bureau J (2001) New sensitive assay of vancomycin in human plasma using high-performance liquid chromatography and electrochemical detection. J Chromatogr B Biomed Sci Appl 751: 377-382.

12. Zhang T, Watson DG, Azike C, Tettey JN, Stearns AT, et al. (2007) Determination of vancomycin in serum by liquid chromatography-high resolution full scan mass spectrometry. J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci 857: 352-356.

13. Ghassempour A, Darbandi MK, Asghari FS (2001) Comparison of pyrolysis-mass spectrometry with high performance liquid chromatography for the analysis of vancomycin in serum. Talanta 55: 573-580.

14. Ye G, Cai X, Wang B, Zhou Z, Yu X, et al. (2008) Simultaneous determination of vancomycin and ceftazidime in cerebrospinal fluid in craniotomy patients by high-performance liquid chromatography. J Pharm Biomed Anal 48: 860-865.

15. ICH, International Conference on Harmonization. (1994).

16. Bangham AD, Standish MM, Watkins JC (1965) Diffusion of univalent ions across the lamellae of swollen phospholipids. J Mol Biol 13: 238-252.

17. Jung SH, Jung SH, Seong H, Cho SH, Jeong KS, et al. (2009) Polyethylene glycol-complexed cationic liposome for enhanced cellular uptake and anticancer activity. Int J Pharm 382: 254-261.

18. Anderson KE, Eliot LA, Stevenson BR, Rogers JA (2001) Formulation and evaluation of a folic acid receptor-targeted oral vancomycin liposomal dosage form. Pharm Res 18: 316-322.

19. Pumerantz A, Muppidi K, Agnihotri S, Guerra C, Venketaraman V, et al. (2011) Preparation of liposomal vancomycin and intracellular killing of meticillin-resistant Staphylococcus aureus (MRSA). Int J Antimicrob Agents 37: 140-144.

20. Muppidi K, Wang J, Betageri G, Pumerantz AS (2011) PEGylated liposome encapsulation increases the lung tissue concentration of vancomycin. Antimicrob Agents Chemother 55: 4537-4542.

Cita: Ahir KB, Patelia EM, Shah A (2013) Estimación simultánea de hidrocloruro de metformina y repaglinida en formulaciones farmacéuticas por un método de HPTLC-Densitometría. J Chromat Separation Techniq 4: 166. doi: 10.4172/2157-7064.1000166

Entregue su manuscritos y obtenga beneficios de las entragas a OMICS Group

Características únicas:

- Fácil de usar/Sitio factible de traducción para su documento en los 50 principales idiomas del mundo
- Versión de Audio del trabajo publicado
- Artículos digitales para compartir y explorar

Características especiales:

- 300 Revistas de Acceso Abierto
- 25,000 Equipo de edición
- 21 días del proceso de revisión rápida
- Calidad y rápida redacción, revisión y procesamiento de publicación
- Indexación en PubMed (parcial), Scopus, EBSCO, Indice de Copérnico y Google Scholar etc
- Opción compartir: Redes sociales Activado
- Autores, revisores y editores premiados con Créditos Científicos en línea
- Un mejor descuento para sus artículos posteriores

Entregue su manuscrito en: http://www.editorialmanager.com/biochem