

Compatibility Study of Excipients for Linagliptin and Metformin Fixed-Dose Combination Tablet

Jaesung PYO¹, Jae Seon KANG¹, Il Dae SONG² & Kang Min KIM^{2*}

¹ Department of Pharmacy, Kyungsoong University,
Busan-Republic of Korea

² Department of Pharmaceutical Science and Technology, Kyungsoong University,
Busan-Republic of Korea

SUMMARY. This compatibility study for generic drug development was carried out to qualitatively identify linagliptin- and metformin-excipient interactions. Drug-excipient mixtures were stored under accelerated conditions in press-through packing (PTP)-blister aluminium foil packaging for 4 weeks. High-performance liquid chromatography (HPLC) for chemical stability and X-ray diffraction (XRD), differential scanning calorimetry (DSC), and thermogravimetric (TG) for physical stability were used. Linagliptin impurity was slightly increased by silicon dioxide ($0.21 \pm 0.001\%$). But, total granule and mixture were found to be $0.30 \pm 0.003\%$ and $0.22 \pm 0.004\%$ (total impurities values) within the acceptance range. All metformin impurities were within the acceptance range. XRD analysis of drug only and drug-excipient mixtures showed characteristic peaks at a diffraction angle of 2θ (linagliptin: $4-25^\circ$ and metformin: $17-29^\circ$) without a change in the structural form. DSC ($203.7-203.1^\circ\text{C}$ and $223.1-223.5^\circ\text{C}$) and TG ($223.3-224.2^\circ\text{C}$ and $215.4-211.7^\circ\text{C}$) of linagliptin and metformin results showed stability without any changes. Thus, the tested excipients were compatible with drugs and could be used in drug development.

RESUMEN. Este estudio de compatibilidad para el desarrollo de medicamentos genéricos se llevó a cabo para identificar cualitativamente las interacciones de los excipientes de linagliptina y metformina. Las mezclas de fármaco y excipiente se almacenaron en condiciones aceleradas en envases de papel de aluminio tipo blíster de empaque a presión (PTP) durante 4 semanas. Se utilizaron cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) para la estabilidad química y difracción de rayos X (XRD), calorimetría diferencial de barrido (DSC) y termogravimetría (TG) para la estabilidad física. La impureza de linagliptina aumentó ligeramente con el dióxido de silicio ($0,21 \pm 0,001\%$). Pero se encontró que el total de gránulos y la mezcla eran $0,30 \pm 0,003\%$ y $0,22 \pm 0,004\%$ (valores totales de impurezas) dentro del rango de aceptación. Todas las impurezas de metformina estaban dentro del rango de aceptación. El análisis XRD del fármaco solo y de las mezclas de fármaco y excipientes mostró picos característicos en un ángulo de difracción de 2θ (linagliptina: $4-25^\circ$ y metformina: $17-29^\circ$) sin cambios en la forma estructural. Los resultados de DSC ($203,7-203,1^\circ\text{C}$ y $223,1-223,5^\circ\text{C}$) y TG ($223,3-224,2^\circ\text{C}$ y $215,4-211,7^\circ\text{C}$) de linagliptina y metformina mostraron estabilidad sin ningún cambio. Por lo tanto, los excipientes probados eran compatibles con los fármacos y podrían utilizarse en el desarrollo de fármacos.

KEY WORDS: excipients, linagliptin, metformin, tablets.

* Author to whom correspondence should be addressed. E-mail: kimkms@ks.ac.kr