

ΜΕΛΕΤΗ ΣΤΑΘΕΡΟΤΗΤΑΣ ΤΩΝ ΕΝΑΝΤΙΟΤΡΟΠΙΚΩΝ ΠΟΛΥΜΟΡΦΩΝ Α ΚΑΙ Β ΤΗΣ ΛΙΝΑΓΛΙΠΤΙΝΗΣ**Μ. Αγαθοκλέους¹, Μ. Λυκούρας¹, Μ. Όρκουλα¹, Χ. Κοντογιάννης^{1,2,*}**¹Τμήμα Φαρμακευτικής, Πανεπιστήμιο Πατρών, Πάτρα, Ελλάδα²Ινστιτούτο Επιστημών Χημικής Μηχανικής, ΙΤΕ, Πάτρα, Ελλάδα* kontoyan@upatras.gr**ΠΕΡΙΛΗΨΗ**

Η Λιναγλιπτίνη (Linagliptin) αποτελεί έναν αναστολέα του ενζύμου DPP-4 (διπεπτιδυλ-πεπτιδάση-4), ο οποίος χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση του σακχαρώδη διαβήτη τύπου II και κυκλοφορεί εμπορικά υπό τη μορφή δισκίων των 5 mg [1]. Μέχρι σήμερα, έχουν καταγραφεί περισσότερες από 35 κρυσταλλικές μορφές [2-5] και δύο άμορφες καταστάσεις της [5, 6]. Από αυτές, σε δισκία Λιναγλιπτίνης απαντώνται κυρίως οι μορφές Α και Β, οι οποίες είναι εναντιοτροπικές, καθώς το πολύμορφο Β είναι σταθερό σε θερμοκρασίες χαμηλότερες από 10°C, ενώ το πολύμορφο Α είναι το επικρατέστερο σε θερμοκρασίες υψηλότερες από 40°C [2]. Σε ενδιάμεσες θερμοκρασίες η Λιναγλιπτίνη εμφανίζεται ως μίγμα των δύο αυτών πολυμόρφων [2]. Η μελέτη του πολυμορφισμού και η διατήρησή του κατά τη διάρκεια μορφοποίησης και αποθήκευσης των δισκίων Λιναγλιπτίνης έχει ιδιαίτερη σημασία στη διατήρηση των φυσικοχημικών χαρακτηριστικών και κατά επέκταση στη βιοδιαθεσιμότητά της.

Στόχος της συγκεκριμένης μελέτης αποτέλεσε η παρασκευή των καθαρών πολυμόρφων Α και Β από μίγματά τους, καθώς και η μελέτη σταθερότητάς τους σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, σε συνθήκες ανάμιξης και συμπίεσης, που χρησιμοποιούνται κατά τη μορφοποίηση των δισκίων Λιναγλιπτίνης. Για την ταυτοποίηση των πολυμόρφων της Λιναγλιπτίνης χρησιμοποιήθηκαν η τεχνική της Περίθλασης Ακτίνων-Χ Κόνεως (XRPD), η Φασματοσκοπία Raman και η Φασματοσκοπία Εξασθετισμένης Ολικής Ανάκλασης Υπερύθρου (ATR/FTIR). Από την ανάλυση των φασμάτων Raman και ATR των δύο πολυμόρφων δεν προέκυψαν σημαντικές διαφορές, ώστε να χρησιμοποιηθούν για την εύκολη ταυτοποίησή τους. Αντίθετα, η ταυτοποίησή τους ήταν πολύ πιο εύκολη με τη χρήση περιθλασιογραμμάτων XRPD από τα οποία και παρατηρήθηκε ότι η απλή αποθήκευση μιγμάτων των δύο πολυμόρφων σε χαμηλή (<10°C) ή υψηλή θερμοκρασία (>40°C) δεν οδηγούσε πάντα στο σχηματισμό των καθαρών πολυμόρφων Β και Α, αντίστοιχα. Ο έλεγχος, όμως, της υγρασίας (100% σχετική υγρασία) σε συνδυασμό με τη θερμοκρασία φύλαξης του δείγματος στους 50°C ή 5°C επιτάχυνε τη διαδικασία παρασκευής του καθαρού πολυμόρφου Α σε μία ημέρα και του καθαρού πολυμόρφου Β σε 14 ημέρες, αντίστοιχα. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι η ξηρή ανάμιξη είτε του πολυμόρφου Α είτε του Β στους 25°C δεν οδήγησε σε μετατροπή της κρυσταλλικής μορφής. Τέλος, τόσο το πολύμορφο Α όσο και το Β ήταν ευαίσθητα σε συμπίεση 0.5-4 τόνων (37-296 MPa), με τελικό αποτέλεσμα μίγμα των δύο πολυμόρφων.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ: Λιναγλιπτίνη, Πολύμορφο Α, Πολύμορφο Β, Περίθλαση Ακτίνων-Χ Κόνεως (XRPD)**ΑΝΑΦΟΡΕΣ**[1] Guedes, E.P., Hohl, A., de Melo, T.G., & Lauand, F. (2013). *Diabetol. Metab. Syndr.* 5(1): 25.[2] Sieger, P., Kemmer, D., Kohlbauer, P., Nicola, T., & Renz, M. (2016). *United States Patent*. US 9,266,888 B2.[3] Metsger, L., Burstein, R., Mitteman, A., Erlich, M., & Yurkovsky, S. (2013). *United States Patent Application Publication*. US 2013/0123282 A1.[4] Ramakrishnan, S., Peddireddy, S., & Kanwar, L. (2013). *International Application Published Under the Patent Cooperation Treaty (PCT)*. WO 2013/128379 A2.

[5] Jayachandra, S.B., Morampudi, R., & Gahlot, U.S. (2014). *International Application Published Under the Patent Cooperation Treaty (PCT)*. WO 2014/083554 A1.

[6] Dwivedi, S.D., Prasad, A., Jain, K.N., Singh, K.K., & Gajera, J.M. (2013). *International Application Published Under the Patent Cooperation Treaty (PCT)*. WO 2013/171756 A1.