

REVIEW ARTIKEL: STUDI KOMPATIBILITAS OBAT-EKSIPIEN DENGAN ANALISIS TERMAL

Rania Aisha Nuralisa*, Neily Zakiyah

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

rania17003@mail.unpad.ac.id

diserahkan 10/06/2022, diterima 07/07/2022

ABSTRAK

Studi kompatibilitas antara obat dengan eksipien mempunyai peranan penting dalam pengembangan suatu formula obat. Hal tersebut dikarenakan interaksi antara obat dengan eksipien dapat mempengaruhi stabilitas, sifat fisikokimia, keamanan, dan efikasi terapeutik dari obat. Berbagai macam metode digunakan untuk mendeteksi inkompatibilitas, salah satunya adalah analisis termal yang meliputi *differential scanning calorimetry* (DSC), *thermogravimetry* (TG), *hot stage microscopy* (HSM) dan *isothermal microcalorimetry*. Analisis termal menggunakan fungsi suhu dan waktu dalam mendeteksi inkompatibilitas antara obat dengan eksipien. Tujuan dilakukan review ini yaitu untuk mengetahui penggunaan analisis termal pada studi kompatibilitas antara obat dengan eksipien. Metode yang digunakan pada review jurnal ini adalah studi literatur. Dari hasil penelusuran literatur menunjukkan bahwa analisis termal cukup efektif dalam mendeteksi inkompatibilitas.

Kata Kunci: Studi Kompatibilitas, Obat, Eksipien, Analisis Termal

ABSTRACT

Compatibility studies between drugs and excipients have an important role in the development of a drug formula. That is because interactions between drugs and excipients can affect the stability, physicochemical properties, safety, and therapeutic efficacy of drugs. Various methods are used to detect incompatibilities, one of which is thermal analysis which includes differential scanning calorimetry (DSC), thermogravimetry (TG), hot stage microscopy (HSM) and isothermal microcalorimetry. Thermal analysis uses the function of temperature and time in detecting incompatibilities between drugs and excipients. The aim of this review is to find out the use of thermal analysis in compatibility studies between drugs and excipients. The method used in this journal review is a literature study. The result show that thermal analysis is quite effective in detecting incompatibility.

Keywords: *Compatibility Study, Drugs, Excipient, Thermal Analysis*

PENDAHULUAN

Pada sediaan obat, zat aktif akan diformulasikan bersama eksipien untuk meningkatkan penampilan, bentuk fisik, tekstur, rasa, dan stabilitas (Daniel *et al.*, 2013). Eksipien bersifat inert dan tidak memberikan efek farmakologi pada tubuh, akan tetapi eksipien dapat berinteraksi dengan zat aktif sehingga mempengaruhi stabilitas dan efikasi obat (Chadha dan Bhandari, 2014). Interaksi yang mungkin terjadi antara, obat dengan eksipien meliputi,

interaksi secara fisika dan interaksi secara kimia (Patel *et al.*, 2015)

Interaksi fisika dapat menyebabkan perubahan disolusi, kelarutan, dan laju sedimentasi. Bentuk interaksi yang mungkin terjadi meliputi reaksi kompleksasi, adsorpsi, dan dispersi padat. Sedangkan interaksi secara kimia, melibatkan reaksi kimia antara obat dengan eksipien yang dapat mempengaruhi efek farmakologi dari obat tersebut (Patel *et al.*, 2015).

Untuk mengetahui bagaimana interaksi

antara obat dan eksipien dalam suatu sediaan, perlu dilakukan studi kompatibilitas (Dourado, 2019). Studi kompatibilitas biasa dilakukan pada tahapan preformulasi suatu obat karena dapat memprediksi terjadinya interaksi secara fisika dan kimia yang dapat mempengaruhi stabilitas, bioavailabilitas, dan efikasi terapeutik dari obat (Tiġa *et al.*, 2011).

Pada studi kompatibilitas tidak ada protokol khusus dalam pemilihan metode pengujian. Selama 1 dekade, tersedia berbagai metode analisis yang dapat digunakan dalam pengujian seperti analisis termal, *powder X-ray diffraction*, *fourier transform infrared spectroscopy*, *high performance liquid chromatography*, *scanning electron microscopy*, *near infrared spectroscopy*, dan *solid state nuclear magnetic resonance spectroscopy*. Namun analisis termal merupakan metode yang paling sering digunakan dalam studi kompatibilitas obat karena efektifitas dan efisiensi waktunya (Chadha dan Bhandari, 2014).

Pada analisis termal inkompatibilitas obat dideteksi dengan cara memonitoring sifat fisika dan kimia dari suatu komponen sebagai fungsi waktu atau suhu (Dourado, 2019).

Artikel ini bertujuan untuk memaparkan studi terkait kompatibilitas antara obat dan eksipien dengan analisis termal.

METODE

Metode yang digunakan dalam penulisan *review* jurnal ini adalah studi literatur. Penelusuran literatur dilakukan secara online melalui portal jurnal seperti *Science Direct*, *PubMed*, dan *Google Scholar* dengan kata kunci “*Drug-excipients compatibility study using thermal analysis*”.

Kriteria inklusi pada *review* jurnal ini adalah jurnal internasional yang meninjau studi kompatibilitas obat- eksipien dengan analisis termal dari sepuluh tahun terakhir (2010-2020).

Sementara untuk kriteria ekslusinya meliputi jurnal yang meninjau studi kompatibilitas obat-eksipien menggunakan analisis termal tanpa hasil analisis yang jelas.

POKOK BAHASAN

Pada tahapan formulasi suatu obat, perlu dilakukan evaluasi terhadap interaksi dan inkompatibilitas yang mungkin terjadi antara zat aktif dengan eksipien. Salah satu metode yang dapat digunakan untuk mengevaluasi inkompatibilitas adalah analisis termal (Krukler-Berziņa dan Actiņš, 2015).

Dalam studi kompatibilitas, analisis termal dapat memberikan informasi tentang sifat fisika dari sampel yang diuji meliputi stabilitas, kompatibilitas, polimorfisme, fase transisi, kemurnian, dan dekomposisi kinetik (Costa *et al.*, 2013)

Analisis termal mempunyai efisiensi waktu pengujian yang lebih baik dibandingkan *Isothermal stress testing* (IST) konvensional. Hal tersebut dikarenakan analisis termal tidak memerlukan waktu penyimpanan yang lama untuk melihat interaksi dan inkompatibilitas yang mungkin terjadi (Chadha dan Bhandari, 2014).

Protokol pengujian inkompatibilitas menggunakan analisis termal didasari oleh penggunaan campuran biner dari obat dan eksipien (Karimi-Jafari *et al.*, 2019) Penggunaan campuran biner dalam pengujian meningkatkan intensifikasi dari interaksi sehingga didapatkan visualisasi yang lebih baik. Akan tetapi ada beberapa pengujian yang menggunakan campuran *ternary* untuk mengamati interaksi kompleks antara Obat dengan eksipien pada suatu produk akhir (Dourado, 2019).

Analisis termal yang sering digunakan dalam pengujian kompatibilitas obat dengan eksipien meliputi *differential scanning calorimetry*

(DSC) dan *thermogravimetry* (TG). Akan tetapi *isothermal microcalorimetry* dan *hot stage microscopy* (HSM) juga dapat digunakan untuk menganalisis kompatibilitas antara obat dengan eksipien (Rojek *et al.*, 2018)

Differential Scanning Calorimetry

Differential Scanning Calorimetry (DSC) merupakan metode analisis yang digunakan untuk mengukur sifat termodinamika dari transisi termal yang diinduksi (Chiu dan Prenner, 2011)

Dalam bidang farmasi DSC diaplikasikan untuk menguji karakteristik kemurnian obat secara termal. Selain itu DSC dapat digunakan untuk menguji stabilitas dan kompatibilitas suatu formulasi obat (da Silveira *et al.*, 2018)

Pada studi kompatibilitas obat, interaksi fisik antara zat aktif dan eksipien dianalisis berdasarkan pergeseran, kemunculan, atau hilangnya puncak, terutama puncak pada kurva DSC. Perubahan bentuk, waktu onset, dan temperatur maksimum dari puncak dapat mengindikasikan adanya interaksi dan inkompatibilitas (Tița *et al.*, 2011)

Selain itu perubahan dan variasi dari nilai entalpi yang diharapkan dapat digunakan untuk menganalisis suatu interaksi (Tița *et al.*, 2011). Hasil dari DSC dapat memberikan informasi terkait sifat fisikokimia dan evolusi dari *thermal behavior* (Niguram *et al.*, 2020).

Interaksi yang teridentifikasi oleh DSC dapat terjadi akibat reaksi kimia antara campuran zat aktif dan eksipien (Ferreira-Nunes *et al.*, 2018).

Tita *et al.* (2018) menganalisis inkompatibilitas ketoprofen dengan beberapa eksipien seperti *strach*, MC-102, CSD, α -lactose, β -lactose, PVP, MS, dan *talc* menggunakan DSC. Analisis dilakukan menggunakan DSC yang telah dikalibrasi menggunakan indium pada tekanan dinamik nitrogen 50 ml min⁻¹ dan pada temperatur

500°C. Hasil pengujian menunjukkan terdapat inkompatibilitas antara ketoprofen dengan PVP dan MS yang ditandai oleh perubahan peak grafik DSC.

Selain itu analisis inkompatibilitas obat dan eksipien menggunakan DSC juga dilakukan oleh Ghaderi *et al.* (2015). Pada penelitian tersebut *doxepin* dan berbagai macam lactose diuji menggunakan DSC dengan temperatur pengujian pada suhu 25-300°C. Hasil pengujian menunjukkan bahwa terdapat inkompatibilitas antara *doxepin* dengan *anhydrous lactose* dan *monohydrate lactose* yang ditunjukkan oleh hilangnya *peak endotermik doxepin* pada suhu 193,8°C.

Hot Stage Microscopy

Hot Stage Microscopy (HSM) merupakan penggabungan dari analisis termal dan mikroskop yang dapat digunakan dalam mengevaluasi inkompatibilitas dan interaksi antara obat dengan eksipien (Niguram *et al.*, 2020)

HSM dapat mendeteksi terjadinya interaksi pada fase padat serta peleburan dari suatu komponen menjadi komponen lainnya sebagai data tambahan dari analisis menggunakan DSC. Selain itu HSM dapat digunakan untuk menganalisis degradasi dari suatu komponen (Patel *et al.*, 2015).

Dalam proses analisis HSM hanya memerlukan jumlah sampel yang sangat sedikit (Kaur dan Sinha, 2018). Sampel yang akan diuji diletakan pada kaca dan dimasukan ke dalam alat HSM. Kemudian sampel akan dideteksi menggunakan mikroskop optikal pada mode transmisi dengan perbesaran 10 kali. Sampel dapat diuji pada suhu maksimum sebesar 200°C dengan kecepatan pemanasan sebesar 10°C min⁻¹ (Niguram *et al.*, 2020).

Walaupun metode ini dapat mendeteksi interaksi dan inkompatibilitas antara obat dengan

eksipien secara visual. Metode ini bersifat destruktif dan memerlukan preparasi sampel pada keadaan vakum (Chadha dan Bhandari, 2014).

Pada penelitian Niguram *et al* (2020) dilakukan analisis inkompatibilitas antara *empagliflozin* dengan beberapa eksipien seperti HPMC, TiO₂, LM, PVP, MCC, MS, SSG, HPC, CCS, *talc*, *iron oxide yellow*, *manitol*, CSD, dan *macrogol* menggunakan HSM. Hasil pengujian menunjukkan bahwa terdapat indikasi inkompatibilitas pada campuran *empagliflozin* dan *macrogol* yang ditandai oleh terbentuknya cairan bening pada suhu 72.7-85.4°C.

Selain itu analisis inkompatibilitas obat dan eksipien menggunakan HSM juga dilakukan oleh Kaur dan Sinha (2018). Pada penelitian tersebut Mirtazepin dan berbagai macam eksipien diuji. Hasil pengujian menunjukkan bahwa tidak ada perubahan bentuk fisik dari campuran sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak terjadi inkompatibilitas antara mirtazepin dan eksipien yang diuji.

Thermogravimetric Analysis

Thermogravimetric (TG) adalah metode analisis kuantitatif yang digunakan untuk menentukan jumlah sampel uji pada suatu campuran serta menganalisis kemurnian dari sampel (Rojek *et al.*, 2018).

Dalam studi kompatibilitas, TG mendeteksi perubahan massa dari sampel dan rentang suhu pada saat sampel mengalami dekomposisi. Untuk mengetahui inkompatibilitas, profil grafik TG dari campuran obat dan eksipien dibandingkan dengan profil grafik TG dari masing-masing komponen uji (Rojek dan Wesolowski, 2019).

Interpretasi dari profil TG didasari oleh penentuan suhu pada saat perubahan massa yang dirata-ratakan secara aritmatika dari tiga kali proses pengukuran. Pengukuran dimulai dari suhu

pada saat 5% dari massa sampel berkurang (T5) hingga suhu pada saat 75% dari massa sampel berkurang (T75) (Rojek *et al.*, 2018).

Apabila terjadi inkompatibilitas antara obat dan eksipien, profil TG akan mengalami perubahan pada temperatur ketika sampel terdegradasi. Akan tetapi hasil interpretasi dari TG tidak memberikan data yang tegas. Hal tersebut dikarenakan oleh banyaknya senyawa organik yang mempunyai suhu degradasi yang mirip sehingga menyebabkan profil TG yang tumpang tindih (Rojek *et al.*, 2018).

Untuk mengurangi resiko terjadinya tumpang tindih dari interpretasi hasil. TG dapat diturunkan menjadi *Differential Thermogravimetric* sebagai fungsi waktu atau suhu (Dourado, 2019). Dari hasil TG dapat diketahui waktu onset degradasi sampel dan berat massa yang hilang pada saat pengujian (Alves-Silva *et al.*, 2014).

Costa *et al* (2013) menganalisis inkompatibilitas LPSF/FZ4 dengan beberapa eksipien seperti MCC, β CD, PVP, *septrap 80*, *aerosil*, SLS, *starch*, *magnesium stearate*, dan *lactose* menggunakan TG. Hasil analisis menunjukkan bahwa terdapat inkompatibilitas antara LPSF/FZ4 dengan *lactose* yang ditandai dengan menurunnya temperatur degradasi menjadi dibawah 40°C.

Isothermal Microcalorimetry

Isothermal Microcalorimetry (IM) merupakan metode analisis yang didasari oleh pertukaran panas ketika reaksi kimia dan fisika berlangsung sehingga jumlah dari panas yang terabsorpsi dan sinyal dari aliran panas dapat terdeteksi dengan baik dalam rentang μ W (Chadha dan Bhandari, 2014).

Pada proses analisis menggunakan IM sampel akan diletakan di dalam kalorimeter dan

dimonitoring pada suhu yang konstan, kemudian hasil pengukuran campuran dibandingkan dengan kurva “*non-interaction*”. Pada hasil analisis diasumsikan bahwa kecepatan dari produksi panas berbanding lurus dengan reaksi kimia atau reaksi fisika pada sampel (Patel *et al.*, 2015). Apabila terdapat perbedaan yang signifikan, hal tersebut menandakan bahwa terdapat inkompatibilitas antara zat aktif dengan eksipien (Chadha dan

Bhandari, 2014)

Pada **tabel 1** tertera beberapa studi kompatibilitas antara obat dengan eksipien yang telah dilakukan. Dari studi-studi tersebut dapat disimpulkan bahwa analisis termal cukup efektif dalam mendeteksi interaksi dan inkompatibilitas antara obat dengan eksipien.

Tabel 1. Studi Kompatibilitas antara Obat dengan Eksipien Menggunakan Analisis Termal

No	Zat Aktif	Eksipien	Metode	Hasil
1.	<i>Ketoprofen</i>	<i>Strach</i> , MC-102, MC-101, CSD, <i>α-lactose</i> , <i>β-lactose</i> , PVP, MS, dan <i>talc</i> .	DSC	Terdapat inkompatibilitas antara ketoprofen dengan PVP dan MS yang ditandai oleh perubahan <i>peak</i> pada grafik DSC. (Tiṭa <i>et al.</i> , 2011)
2.	<i>Mirtazepine</i>	<i>Stearic acid</i> , <i>palmitic acid</i> , <i>glucire 50/13</i> , <i>glycerylmonostearate</i> , <i>cutina CPPH</i> , <i>sterotex NF</i> , <i>compritol 888 ATO</i> , <i>hydrogenated castor oil</i> .	DSC HSM	Tidak terdapat inkompatibilitas antara <i>mitrazepin</i> dengan eksipien. Akan tetapi terdapat pergeseran <i>peak</i> (Grafik DSC) yang tidak signifikan pada campuran API-SA, API-PA, API- GMS, dan API-GSO. (Kaur dan Sinha, 2018)
3.	<i>Empagliglozin</i>	HPMC, TiO ₂ , LM, PVP, MCC, MS, SSG, HPC, CCS, <i>talc</i> , <i>iron oxide yellow</i> , <i>manitol</i> , CSD, dan <i>macrogol</i> .	DSC TG HSM	Terdapat inkompatibilitas antara EGF dengan <i>macrogol</i> yang ditandai oleh, pergeseran <i>peak</i> pada grafik DSC, perubahan massa secara cepat sebesar 84,50% pada suhu 395,1°C – 398,1°C, dan pergeseran suhu peleburan pada analisis HSM. (Niguram <i>et al.</i> , 2020)
4.	<i>Itraconazole</i> <i>Benznidazole</i>	βCD, HPβCD, <i>magnesium stearate</i> , RMβCD, PVP, dan HPMC.	DSC TG	Terdapat inkompatibilitas antara <i>itraconazole</i> dan <i>benznidazole</i> yang ditandai oleh penambahan suhu pada <i>melting peak</i> hingga 10°C. (Alves-Silva <i>et al.</i> , 2014)
5.	LPSF/FZ4	MCC, βCD, PVP, <i>septrap 80</i> , <i>aerosil</i> , SLS, <i>starch</i> , <i>magnesium stearate</i> , dan <i>lactose</i> .	DSC TG	Terdapat Inkompatibilitas antara LPSF/FZ4 dengan <i>lactose</i> yang ditandai oleh tertundanya onset dari suhu peleburan, dan degradasi zat aktif pada suhu dibawah 40°C. (Costa <i>et al.</i> , 2013)
6.	<i>Risperidone</i>	<i>magnesium stearate</i> , SLS, <i>Starch</i> , <i>Microcrystalline Cellulose</i> , dan <i>Anhydrous Lactose</i> .	DSC TG	Terdapat inkompatibilitas antara <i>risperidone</i> dengan <i>magnesium stearate</i> , <i>anhydrous lactose</i> dan <i>microcrystalline cellulose</i> yang ditandai dengan pengurangan massa zat aktif pada <i>thermogravimetry</i> . (Daniel <i>et al.</i> , 2013)

Tabel 1. Studi Kompatibilitas antara Obat dengan Eksipien Menggunakan Analisis Termal

No	Zat Aktif	Eksipien	Metode	Hasil
7.	<i>Meloxicam</i>	<i>Povidone, Sodium Starch, Glycolate, Manitol, Mg Stearat, Lactose Monohydrate, Sodium Citrate dihydrate, Silicon Dioxide, Crospovidone, dan Copovidone</i>	DSC	Terdapat inkompatibilitas antara <i>meloxicam</i> dengan <i>povidone, sodium starch glycolate</i> , dan <i>manitol</i> ditandai oleh perubahan peak pada grafik DSC. Akan tetapi inkompatibilitas ini tidak menyebabkan degradasi <i>meloxicam</i> yang signifikan. (da Silveira <i>et al.</i> , 2018)
8.	<i>Nevirapine</i>	<i>PVP, derative kollidon, kollidone, HPMC, microcrystalline cellulose, dan lactose.</i>	DSC TG	Tidak terdapat inkompatibilitas. (de Oliveira <i>et al.</i> , 2013)
9.	<i>Paracetamol</i>	<i>Plasdone, lactose, microcrystalline cellulose, croscarmellose, magnesium stearate, corn strach, aerosil, dan manitol.</i>	DSC TG	Tidak terdapat inkompatibilitas. (de Oliveira <i>et al.</i> , 2013)
	<i>Chlorphenitamin Maleate</i>			
	<i>Phenylephrine Hydrochloride</i>			
10.	<i>Doxepin</i>	<i>Lactoce.</i>	DSC	Terdapat inkompatibilitas antara <i>doxepin</i> dengan <i>anhydrous lactose</i> dan <i>monohydrate lactose</i> ditandai oleh hilangnya <i>peak</i> endotermik <i>doxepin</i> . (Ghaderi <i>et al.</i> , 2015)
11.	<i>Diffunisal</i>	<i>Glyceryl monostearate, glyceryl beharate, cetyl palmitate, dan hydrogenate castor oil.</i>	DSC	Tidak terdapat inkompatibilitas. (Kaur <i>et al.</i> , 2016)
12.	<i>Nateglinide</i>	<i>Lactose, PVP, talc, polacrilin K, Magnesium Stearate</i>	DSC	Terdapat inkompatibilitas antara <i>nateglinide</i> dengan <i>magnesium stearat</i> ditandai oleh hilangnya <i>peak</i> endotermik <i>nateglidine</i> . (Pani <i>et al.</i> , 2011)
13.	<i>Finasteride</i>	<i>HPβCD, hydropropylcellulose (KLU), dan solopus (SOL)</i>	DSC	Terdapat inkompatibilitas antara <i>finasteride</i> – HPβCD, <i>finasteride</i> – SOL, dan HPβCD – KLU yang ditandai oleh perubahan <i>peak</i> pada grafik DSC. (Lima <i>et al.</i> , 2018)
14.	<i>Procaine</i> <i>Benzocaine</i>	<i>Talc, magnesium stearate, lactose monohydrate, microcrystalline, dan cellulose.</i>	DSC	Terdapat inkompatibilitas antara <i>procaine-benzocaine</i> dengan <i>magnesium stearate</i> ditandai oleh perubahan <i>peak</i> endotermik pada grafik DSC. (Fulias <i>et al.</i> , 2013)
15.	<i>Rosmarinic Acid</i>	<i>MCC, PVP, HPMC, LAC, CCS, Mg Stearate, dan talc</i>	DSC TG	Terdapat inkompatibilitas antara RA dengan HPMC, LAC, dan <i>Mg Stearate</i> . (Veras <i>et al.</i> , 2019)

SIMPULAN

Pada studi kompatibilitas, analisis termal cukup efektif dalam mendeteksi interaksi dan inkompatibilitas obat yang dapat mempengaruhi efikasi, keamanan, dan stabilitas obat. Hal tersebut dikarenakan analisis termal mempunyai efisiensi waktu pengujian yang baik dan memberikan hasil analisis yang akurat.

UCAPAN TERIMA KASIH

Penulis mengucapkan terima kasih kepada Bapak Rizky Abdulah, Ph.D., Apt. sebagai dosen pengampu mata kuliah Metodologi Penelitian.

DAFTAR PUSTAKA

- Alves-Silva, I., Sá-Barreto, L. C. L., Lima, E. M., & Cunha-Filho, M. S. S. 2014. Preformulation studies of itraconazole associated with benznidazole and pharmaceutical excipients. *Thermochimica Acta*, 575, 29–33.
- Chadha, R., & Bhandari, S. 2014. Drug-excipient compatibility screening-Role of thermoanalytical and spectroscopic techniques. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 87, 82–97.
- Chiu, M., & Prenner, E. 2011. Differential scanning calorimetry: An invaluable tool for a detailed thermodynamic characterization of macromolecules and their interactions. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences*, 3(1), 39–59.
- Costa, S. P. M., Da Silva, K. E. R., De Medeiros, G. C. R., Rolim, L. A., De Oliveira, J. F., De Lima, M. D. C. A., Galdino, S. L., Pitta, I. D. R., & Neto, P. J. R. 2013. Thermal behavior and compatibility analysis of the new chemical entity LPSF/FZ4. *Thermochimica Acta*, 562, 29–34.
- da Silveira, L. M., Fiorot, A. B., Xavier, T. P., Yoshida, M. I., & de Oliveira, M. A. 2018. Drug-excipient compatibility assessment of solid formulations containing meloxicam. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 112(November 2017), 146–151.
- Daniel, J. S. P., Veronez, I. P., Rodrigues, L. L., Trevisan, M. G., & Garcia, J. S. 2013. Risperidone - Solid-state characterization and pharmaceutical compatibility using thermal and non-thermal techniques. *Thermochimica Acta*, 568, 148–155.
- de Oliveira, G. G. G., Feitosa, A., Loureiro, K., Fernandes, A. R., Souto, E. B., & Severino, P. 2017. Compatibility study of paracetamol, chlorpheniramine maleate and phenylephrine hydrochloride in physical mixtures. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 25(1), 99–103.
- de Oliveira, G. G. G., Ferraz, H. G., Severino, P., & Souto, E. B. 2013. Compatibility studies of nevirapine in physical mixtures with excipients for oral HAART. *Materials Science and Engineering C*, 33(2), 596–602.
- Dourado, D. 2019. Thermal Analysis as a Useful Tool in Drug-Excipient Compatibility Studies: The Impact in Pharmaceuticals Products. *Biomedical Journal of Scientific & Technical Research*, 22(3), 16634–16636.
- Ferreira-Nunes, R., Gratieri, T., Gelfuso, G. M., & Cunha-Filho, M. 2018. Mixture design applied in compatibility studies of catechin and lipid compounds. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 149, 612–617.
- Fulias, A., Ledeti, L., Vlase, G., Popoiu, C., Heghes, A., Bilanin, M., Vlase, T., Gheorgheosu, D., Craina, M., Ardelan, S., Ferechide, D., Marginean, O., & Mos, L.

2013. Thermal behaviour of procaine and benzocain Part II : Compatibility study with pharmaceutical excipient used in solid dosage forms. *Chemisty Central Journal*. Vol 7(140); 1-10.
- Ghaderi, F., Nemati, M., Siahi-Shadbad, M. R., Valizadeh, H., & Monajjemzadeh, F. 2015. Physicochemical evaluation and non-isothermal kinetic study of the drug-excipient interaction between doxepin and lactose. In *Powder Technology* (Vol. 286). Elsevier B.V.
- Karimi-Jafari, M., Ziaee, A., Iqbal, J., O'Reilly, E., Croker, D., & Walker, G. 2019. Impact of polymeric excipient on cocrystal formation via hot-melt extrusion and subsequent downstream processing. *International Journal of Pharmaceutics*, 566(June), 745–755.
- Kaur, A., Goindi, S., & Katare, O. P. 2016. Thermal analysis and quantitative characterization of compatibility between diflunisal and lipid excipients as raw materials for development of solid lipid nanoparticles. *Thermochimica Acta*, 643, 23–32.
- Kaur, R., & Sinha, V. R. 2018. Use of thermal and non thermal techniques for assessing compatibility between mirtazapine and solid lipids. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 161, 144–158.
- Krukle-Berziņa, K., & Actiņš, A. 2015. The effect of excipients on the stability and phase transition rate of xylazine hydrochloride and zopiclone. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 107, 168–174.
- Lima, S. G. B., Pinho, L. A. G., Pereira, M. N., Gratieri, T., Sa-Barreto, L. L., Gelfuso, G. M., & Cunha-Filho, M. 2018. Preformulation studies of finasteride to design matrix systems for topical delivery. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 161, 273–279.
- Narang, A. S., Desai, D., & Badawy, S. 2012. Impact of excipient interactions on solid dosage form stability. *Pharmaceutical Research*, 29(10), 2660–2683.
- Niguram, P., Polaka, S. N., Rathod, R., Kalia, K., & Kate, A. S. 2020. Update on compatibility assessment of empagliflozin with the selected pharmaceutical excipients employed in solid dosage forms by thermal, spectroscopic and chromatographic techniques. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 46(2), 209–218.
- Pani, N. R., Nath, L. K., & Acharya, S. 2011. Compatibility studies of nateglinide with excipients in immediate release tablets. *Acta Pharmaceutica*, 61(2), 237–247.
- Patel, P., Ahir, K., Patel, V., Manani, L., & Patel, C. 2015. Drug-Excipient compatibility studies : First step for dosage form development. *The Pharma Innovation Journal*, 4(5), 14–20.
- Rojek, B., Suchacz, B., & Wesolowski, M. 2018. Artificial neural networks as a supporting tool for compatibility study based on thermogravimetric data. *Thermochimica Acta*, 659(October 2017), 222–231.
- Rojek, B., & Wesolowski, M. 2019. FTIR and TG analyses coupled with factor analysis in a compatibility study of acetazolamide with excipients. *Spectrochimica Acta - Part A: Molecular and Biomolecular Spectroscopy*, 208, 285–293.
- Țița, B., Fuliș, A., Bandur, G., Marian, E., & Țița, D. 2011. Compatibility study between ketoprofen and pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 56(2), 221–227.

Veras, K. S., Fachel, F. N. S., Pittol, V., Garcia, K. R., Bassani, V. L., dos Santos, V., Henriques, A. T., Teixeira, H. F., & Koester, L. S. 2019. Compatibility study of rosmarinic acid with excipients used in pharmaceutical solid dosage forms using thermal and non-thermal techniques. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 27(8), 1138–1145.