Wykorzystanie spektroskopii osłabionego całkowitego odbicia w podczerwieni (ATR-FTIR) w ocenie interakcji chemicznych gabapentyny z wybranymi substancjami pomocniczymi

Natalia Łata¹, Natalia Piekuś-Słomka¹, Joanna Ronowicz¹

¹Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, Polska

Farmacja Polska, ISSN 0014-8261 (print); ISSN 2544-8552 (on-line)

Adres do korespondencji

Joanna Ronowicz, Katedra Chemii Nieorganicznej i Analitycznej, Wydział Farmaceutyczny, Collegium Medicum im. Ludwika Rydygiera w Bydgoszczy, Uniwersytet Mikołaja Kopernika w Toruniu, ul. Jurasza 2, 85-089 Bydgoszcz, e-mail: joanna.ronowicz@gmail.com

Źródła finansowania

Pracę zrealizowano w ramach działalności badawczej UPB 514 (Wydział Farmaceutyczny CM UMK).

Konflikt interesów:

Brak konfliktu interesów.

Otrzymano: 2019.12.29

Zaakceptowano: 2020.01.30

Opublikowano: 2020.02.15

DOI

10.32383/farmopol/117710

ORCID

Natalia Łata (ORCID iD: 0000-0003-3136-3560)

Natalia Piekuś-Słomka (ORCID iD: 0000-0003-3011-7536)

Joanna Ronowicz (ORCID iD: 0000-0002-7959-7924)

Copyright

© Polskie Towarzystwo Farmaceutyczne

To jest artykuł o otwartym dostępie, na licencji CC BY NC

<https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/>

The application of the Attenuated Total Reflectance spectroscopy (ATR-FTIR) in compatibility studies of gabapentin with selected excipients

The compatibility of the active pharmaceutical ingredient (API) with excipients is required at the drug product development stage. Chemical interactions between the API and other components of a dosage form may influence the solubility, bioavailability and pharmacological activity of API and consequently, the efficacy and safety of pharmacotherapy may be changed significantly. In spite of the fact that compatibility testing is recommended by ICH, there is still a lack of definite and clear guidelines which specify the methodology and conditions of compatibility studies. The aim of this research study was to evaluate the usefulness of Attenuated Total Reflectance Spectroscopy technique (ATR-FTIR) in monitoring changes in gabapentin structure as a result of chemical interactions with selected excipients. The samples of binary mixtures containing equal masses of gabapentin and selected excipients were analyzed. IR spectra were recorded in the range of wave numbers from 4000 cm⁻¹ to 600 cm⁻¹ immediately after the samples preparation, and after 5 days of their exposure to the elevated temperature of 50°C. The analysis of registered ATR-FTIR spectra indicated some shifts in absorption bands, modifications of their shape or intensity, and the disappearance or appearance of additional peaks. These changes in IR spectra confirmed the occurrence of chemical interactions between gabapentin and selected excipients. The usefulness of ATR-FTIR spectroscopy as a rapid screening technique for preliminary analysis of chemical interactions of gabapentin has been shown. For thorough evaluation of the chemical interactions, further studies are recommended by means of complementary techniques such as Raman spectroscopy, differential scanning calorimetry or high performance liquid chromatography.

Keywords: compatibility studies, ATR-FTIR, gabapentin, preformulation studies.

© Farm Pol, 2020, 76(1): 3–9

Postać farmaceutyczną leku tworzy substancja czynna (ang. *Active Pharmaceutical Ingredient*, API) wraz z substancjami pomocniczymi. Istnieje wiele kategorii substancji pomocniczych, do których należą m.in. środki wiążące, wypełniające, poślizgowe, dezintegrujące, dyspergujące, izotonizujące, powlekające, a także barwniki i konserwanty. Substancje te pomimo braku działania farmakologicznego mogą niekiedy mieć niekorzystny wpływ na skuteczność oraz bezpieczeństwo produktu leczniczego poprzez chemiczne lub fizyczne oddziaływania z substancją czynną [1]. Wybór substancji pomocniczej ma zatem kluczowe znaczenie dla otrzymania produktu leczniczego o pożądanej jakości, gwarantującej bezpieczną i skuteczną farmakoterapię.

Funkcjonalność oraz zgodność z substancją czynną stanowią podstawowe kryteria podczas dokonywania selekcji substancji pomocniczych odpowiednich dla projektowanej formulacji farmaceutycznej. Jako brak kompatybilności należy rozumieć niepożądane interakcje prowadzące do zmian właściwości fizykochemicznych, terapeutycznych lub mikrobiologicznych postaci leku [2]. Szczególnie istotne znaczenie mają interakcje o charakterze chemicznym, ponieważ zazwyczaj prowadzą do powstania związków chemicznych, klasyfikowanych, zgodnie z Międzynarodową Konferencją ds. Harmonizacji Wymagań dla Produktów Leczniczych Stosowanych u Ludzi (ang. *International Conference on Harmonization*, ICH), jako produkty degradacji, które podlegają analizie jakościowej i ilościowej oraz wymagają oceny bezpieczeństwa [3]. Badania dotyczące interakcji chemicznych stanowią zatem ważny etap podczas opracowywania nowych produktów leczniczych. Wybór odpowiedniej substancji pomocniczej w oparciu o przeprowadzone badania kompatybilności sprzyja opracowaniu postaci leku o możliwie największej stabilności, co w konsekwencji przekłada się na wydłużenie okresu trwałości produktu leczniczego [4].

Dokonanie oceny zgodności API z substancjami pomocniczymi na etapie opracowywania formulacji zalecane jest w wytycznych ICH, dotyczących projektowania i wytwarzania nowych postaci leku [5]. Przedstawienie wyników badań zgodności wymagane jest w dokumentacji rejestracyjnej produktu leczniczego [6]. Aktualnie brak jest wytycznych opisujących konkretne metody i warunki prowadzenia badań niezgodności substancji czynnej z substancjami pomocniczymi. Dostępne publikacje nie precyzują również jednoznacznie sposobu przygotowania próbek do analizy niezgodności. Badaniom poddawane są zarówno próbki dwuskładnikowe zawierające API w połączeniu z pojedynczą substancją pomocniczą, jak i próbki

wieloskładnikowe – odzwierciedlające rzeczywisty skład formulacji [7, 8]. Do decyzji badacza należy stosunek ilościowy analizowanych substancji. Publikacje opisują analizy próbek równowagowych, próbek z przewagą substancji pomocniczej lub czynnej oraz próbek o składzie ilościowym charakterystycznym dla opracowywanej formulacji farmaceutycznej [9, 10]. Badania przeprowadzane są bezpośrednio po przygotowaniu próbek lub po przechowywaniu ich przez określony czas w warunkach podwyższonej temperatury i/lub wilgotności [11, 12]. Czynniki te mogą przyspieszyć proces zachodzenia potencjalnych reakcji chemicznych, a także w pewnym stopniu odzwierciedlać warunki towarzyszące procesom technologicznym, jakim poddane zostają substancje podczas wytwarzania postaci leku.

Wystąpienie interakcji chemicznej pomiędzy API a substancją pomocniczą ma miejsce, gdy dochodzi do bezpośredniej reakcji z udziałem grup funkcyjnych obu związków. W efekcie następuje utworzenie nowych wiązań chemicznych, przekształcenie strukturalne cząsteczki API, co w konsekwencji prowadzi do utraty jej właściwości farmakologicznych [13]. Zmiana położenia i intensywności pasm absorpcji, zanik lub pojawienie się nowych pasm absorpcji w widmie IR może wskazywać na wystąpienie interakcji chemicznych między badanymi związkami. Wykonanie analizy zgodności API z substancjami pomocniczymi na etapie prac preformulacyjnych pozwala zidentyfikować i wyeliminować problemy dotyczące stabilności opracowywanej postaci leku. Metodą często wykorzystywaną w ocenie zgodności API z substancjami pomocniczymi jest wysokosprawna chromatografia cieczowa (HPLC), która pozwala zidentyfikować i oznaczyć produkty degradacji API. W badaniach kompatybilności wykorzystywana jest również spektroskopia Ramana, spektroskopia FTIR (technika transmisyjna), różnicowa kalorymetria skaningowa oraz technika XRPD.

Cel pracy

Celem pracy było określenie przydatności techniki spektroskopii całkowitego osłabionego odbicia w zakresie podczerwieni (ATR-FTIR) w monitorowaniu zmian zachodzących w cząsteczce gabapentyny w fazie stałej, w obecności wybranych substancji pomocniczych. Zaletą spektroskopii ATR-FTIR jest brak konieczności specjalnego przygotowania próbki do analizy, wymagana niewielka ilość próbki, którą w razie potrzeby można odzyskać z powierzchni kryształu [14]. Technika ATR-FTIR jest techniką nieinwazyjną, niedestrukcyjną, pozwalającą stosunkowo szybko zarejestrować widmo badanej próbki.

Material badany i metodyka badań

Material badany stanowiła gabapentyna (**rycina 1**) oraz wybrane substancje pomocnicze (skrobia ziemniaczana, glukoza, laktoza, sacharoza, kroskarmeloza sodowa, celuloza mikrokryształiczna, wodorofosforan wapnia, hydroksypropylometyloceluloza, ultraamylepektyna, stearynian magnezu).

Interakcje chemiczne gabapentyny analizowano przy użyciu techniki odbiciowej ATR-FTIR. Badania spektroskopowe wykonano przy użyciu spektrofotometru FTIR 8400S (firmy Shimadzu), wyposażonego w przystawkę MIRacle Single Reflection ATR (firmy PIKE Technologies) z kryształem germanu. W rejestracji widm użyto oprogramowania IR Solutions (Shimadzu).

Badane próbki stanowiły dwuskładnikowe, równowagowe (1:1, w/w) mieszaniny gabapentyny z wybranymi substancjami pomocniczymi. Badania spektroskopowe przeprowadzono bezpośrednio po przygotowaniu próbek oraz po ich 5-dniowej ekspozycji na temperaturę 50°C (próbki ogrzewano w komorze z kontrolowaną temperaturą grzania).

Widma ATR-FTIR zarejestrowano w skali absorbancji w zakresie liczb falowych od 4000 cm⁻¹ do 600 cm⁻¹ z rozdzielczością 4 cm⁻¹. Dla każdej próbki badanej wykonano 20 skanów w celu eliminacji przypadkowych zakłóceń. Analiza zarejestrowanych widm oscylacyjno-rotacyjnych pozwoliła wnioskować o ewentualnych zmianach strukturalnych w cząsteczce gabapentyny.

Analiza danych spektralnych

W widmie ATR-FTIR cząsteczki gabapentyny (**rycina 2**) obecne jest intensywne pasmo w zakresie 1650–1500 cm⁻¹ charakterystyczne dla drgań wiązania N–H w grupie aminowej. Drgania wiązania C–N powodują powstanie silnego pasma w zakresie 1360–1180 cm⁻¹. Szerokie pasmo, pochodzące od drgań wiązania O–H, pojawia się w zakresie liczb falowych 2500–3000 cm⁻¹. Pasma w zakresie 2960–2850 cm⁻¹ pochodzą od drgań wiązania C–H.

Na **rycinach 3–6** przedstawiono widma absorpcyjne w zakresie IR zarejestrowane dla mieszanin gabapentyny z poszczególnymi substancjami pomocniczymi. Zaobserwowane modyfikacje w widmach (opisane poniżej oraz zaznaczone na rycinach) mogą wskazywać na występowanie interakcji chemicznych pomiędzy składnikami analizowanych mieszanin. W widmie zarejestrowanym dla próbki mieszaniny gabapentyny i skrobi (**rycina 3**), zaobserwowano zanik pasma absorpcji odpowiadającego API, znajdującego się w obszarze liczb falowych od 680 cm⁻¹ do 600 cm⁻¹. Zmiany widoczne są również w zakresie liczb falowych

Rycina 1.
Struktura chemiczna gabapentyny.

Figure 1.
A chemical structure of gabapentin.

od 840 cm⁻¹ do 780 cm⁻¹, gdzie także zauważono brak obecności niewielkiego pasma pochodzącego od API. Wskazane pasma odpowiadają drganiom pochodzącym od wiązań C–H w cząsteczce gabapentyny.

Analogiczne modyfikacje polegające na zaniku opisanych powyżej pasm znajdujących się w zakresach liczb falowych od 840 cm⁻¹ do 780 cm⁻¹ oraz od 680 cm⁻¹ do 600 cm⁻¹ rozpoznano w widmie zarejestrowanym dla próbki mieszaniny gabapentyny

Rycina 2. Widmo w zakresie IR zarejestrowane dla gabapentyny.

Figure 2. IR spectrum recorded for gabapentin.

Rycina 3. Widma w zakresie IR zarejestrowane dla gabapentyny, skrobi oraz ich mieszaniny.

Figure 3. IR spectra recorded for gabapentin, potato starch and their mixture.

Rycina 4. Widma w zakresie IR zarejestrowane dla gabapentyny, glukozy oraz ich mieszaniny.

Figure 4. IR spectra recorded for gabapentin, glucose and their mixture.

Rycina 5. Widma w zakresie IR zarejestrowane dla gabapentyny, wodorofosforanu wapnia oraz ich mieszaniny.

Figure 5. IR spectra recorded for gabapentin, calcium hydrogen phosphate and their mixture.

Rycina 6. Widma w zakresie IR zarejestrowane dla gabapentyny, Methocelu E15 oraz ich mieszaniny.

Figure 6. IR spectra recorded for gabapentin, Methocel E15 and their mixture.

i glukozy (**rycina 4**). Zanik pasma, występującego w obszarze liczb falowych od 680 cm^{-1} do 600 cm^{-1} , zaobserwowano także w widmach zarejestrowanych dla próbek mieszanin gabapentyny z wodorofosforanem wapnia (**rycina 5**) oraz gabapentyny z Methocelem E15 (**rycina 6**).

W widmach zarejestrowanych dla mieszanin gabapentyny z pozostałymi substancjami pomocniczymi (celuloza mikrokrystaliczna, laktoza, sacharoza, krzemionka koloidalna, kroscarmeloza sodowa, ultraamylepektyna, stearynian magnezu) poddanych analizie nie zaobserwowano zmian w postaci modyfikacji kształtu lub położenia pasm identyfikujących API. Nie odnotowano także zaniku jakichkolwiek pasm absorpcji ani pojawienia się nowych pasm. W tych przypadkach analiza ATR-FTIR przeprowadzona bezpośrednio po wykonaniu próbek nie wskazuje na obecność interakcji chemicznych.

Ekspozycja próbek na podwyższoną temperaturę

Na **rycinach 7–11** przedstawiono wybrane widma absorpcyjne w zakresie IR zarejestrowane dla mieszanin gabapentyny z poszczególnymi substancjami pomocniczymi, które zostały poddane 5-dniowej ekspozycji na podwyższoną temperaturę (50°C). W celu identyfikacji powstałych zmian (opisanych poniżej oraz zaznaczonych na rycinach), dokonano zestawienia otrzymanych widm z wynikami analiz przeprowadzonych bezpośrednio po przygotowaniu próbek.

W widmie zarejestrowanym dla mieszaniny gabapentyny i skrobi po 5-dniowej ekspozycji na podwyższoną temperaturę (**rycina 7**) zaobserwowano zmniejszenie intensywności pasm absorpcji w zakresie liczb falowych od 1650 cm^{-1} do 1150 cm^{-1} , charakterystycznych dla wiązań N-H i wiązań C-N obecnych w API. Obniżenie intensywności sygnału pochodzącego od gabapentyny widoczne jest także w obszarze liczb falowych od 900 cm^{-1} do 850 cm^{-1} oraz przy wartości 700 cm^{-1} . Zaobserwowano pojawienie się nowego niewielkiego pasma absorpcji, leżącego w zakresie liczb falowych od 840 cm^{-1} do 770 cm^{-1} , które nie było obecne w widmie wykonanym bezpośrednio po przygotowaniu próbki, ale jest widoczne w widmie zarejestrowanym dla czystej gabapentyny.

W widmie zarejestrowanym dla mieszaniny gabapentyny i laktozy poddanej działaniu podwyższonej temperatury (**rycina 8**) zaobserwowano zmniejszenie intensywności sygnału w zakresie liczb falowych od 3100 cm^{-1} do 2350 cm^{-1} oraz od 1650 cm^{-1} do 1280 cm^{-1} , co odpowiada pasmom absorpcji charakterystycznym dla drgań wiązań

znajdujących się w strukturze API. Spadek intensywności sygnału widoczny jest także dla pasm leżących w obszarze liczb falowych od 930 cm^{-1} do 840 cm^{-1} , przy wartości 700 cm^{-1} oraz w zakresie od 650 cm^{-1} do 600 cm^{-1} .

Podobne zmiany, jak w przypadku poddanych działaniu podwyższonej temperatury mieszanin gabapentyny ze skrobią i laktozą, zaobserwowano w widmach zarejestrowanych dla próbki zawierającej gabapentynę i wodorofosforan wapnia (**rycina 9**). Dla wymienionej mieszaniny widoczne jest obniżenie intensywności pasm pochodzących od API, występujących w zakresie liczb falowych od 1650 cm^{-1} do 1280 cm^{-1} oraz przy wartości liczby falowej 700 cm^{-1} . Zmniejszenie wielkości sygnału dotyczy również szerokiego pasma absorpcji charakterystycznego dla wiązań C-H i O-H, występujących w strukturze substancji czynnej, znajdującego się w obszarze liczb falowych od 3150 cm^{-1} do 2350 cm^{-1} .

Wyraźne zmniejszenie intensywności pasm absorpcji w całym analizowanym zakresie liczb falowych odnotowano po ekspozycji mieszaniny gabapentyny i sacharozy na podwyższoną temperaturę (**rycina 10**).

W widmach ATR-FTIR (**rycina 11**) zarejestrowanych dla próbek mieszanin gabapentyny z pozostałymi substancjami pomocniczymi (celuloza mikrokryształiczna, glukoza, stearynian magnezu, ultraamylopektyna) nie zaobserwowano istotnych modyfikacji w postaci zmiany intensywności, położenia oraz kształtu pasm identyfikujących API. Nie stwierdzono również pojawienia się nowych pasm absorpcji w widmach mieszanin poddanych działaniu temperatury 50°C .

Dyskusja wyników

Analiza interakcji chemicznych gabapentyny przeprowadzona z zastosowaniem techniki spektroskopowej ATR-FTIR pozwoliła na zaobserwowanie opisywanych w literaturze niezgodności gabapentyny z laktozą i hypromelozą (Methocel E15) [15, 16]. Przeprowadzone badania wskazały na możliwą interakcję gabapentyny z glukożą, skrobią i sacharozą. Ocena kompatybilności wymienionych substancji pomocniczych z API nie została opisana w dostępnych publikacjach naukowych.

Rycina 9. Widma w zakresie IR zarejestrowane dla mieszaniny gabapentyny i wodorofosforanu wapnia bezpośrednio po zmieszaniu oraz po ekspozycji próbki na podwyższoną temperaturę (50°C).

Figure 9. IR spectra recorded for a mixture of gabapentin and calcium hydrogen phosphate – before and after exposure to elevated temperature (50°C).

Rycina 7. Widma w zakresie IR zarejestrowane dla mieszaniny gabapentyny i skrobi bezpośrednio po zmieszaniu oraz po ekspozycji próbki na podwyższoną temperaturę (50°C).

Figure 7. IR spectra recorded for a mixture of gabapentin and starch – before and after exposure to elevated temperature (50°C).

Rycina 8. Widma w zakresie IR zarejestrowane dla mieszaniny gabapentyny i laktozy bezpośrednio po zmieszaniu oraz po ekspozycji próbki na podwyższoną temperaturę (50°C).

Figure 8. IR spectra recorded for a mixture of gabapentin and lactose – before and after exposure to elevated temperature (50°C).

Rycina 10. Widma w zakresie IR zarejestrowane dla mieszaniny gabapentyny i sacharozy bezpośrednio po zmieszaniu oraz po ekspozycji próbki na podwyższonej temperaturę (50°C).

Figure 10. IR spectra recorded for a mixture of gabapentin and saccharose – before and after exposure to elevated temperature (50°C).

W przypadku glukozy należącej do cukrów o właściwościach redukujących, wysoce prawdopodobne jest występowanie interakcji z gabapentyną na skutek reakcji Millarda [13]. Nie stwierdzono zmian w zarejestrowanych widmach ATR-FTIR świadczących o występowaniu interakcji chemicznych gabapentyny ze stearynianem magnezu, ultraamylopektyną oraz kroskarmelozą sodową. W celu

Rycina 11. Widma w zakresie IR zarejestrowane dla mieszaniny gabapentyny i a) celulozy mikrokrystalicznej, b) glukozy, c) stearynianu magnezu, d) ultraamylopektyny bezpośrednio po zmieszaniu oraz po ekspozycji próbek na podwyższonej temperaturę (50°C).

Figure 11. IR spectra recorded for a mixture of gabapentin and a) microcrystalline cellulose, b) glucose, c) magnesium stearate, d) ultraamylopectin – before and after exposure to elevated temperature (50°C).

weryfikacji uzyskanych wyników badań niezgodności zalecane byłoby wykonanie dalszych badań z zastosowaniem metod komplementarnych, jak spektroskopia ramanowska, analiza chromatograficzna (HPLC) czy analiza termiczna (DSC).

Technika ATR-FTIR posiada także pewne ograniczenia. Główne wyzwanie w kontekście analizy interakcji chemicznych stanowi wspomniana już interpretacja otrzymanych widm mieszanin. Pojawiające się w widmach modyfikacje są niekiedy trudne w interpretacji, dotyczyć mogą np. przesunięć pojedynczych pasm w zakresie jednostkowych wartości liczb falowych lub niewielkich zmian intensywności sygnału [17, 18]. W przypadku badania mieszaniny substancji bardzo często występuje zjawisko nakładania się pasm pochodzących od poszczególnych jej składników, co uniemożliwia analizę wszystkich pasm absorpcji oraz może znacznie utrudniać jednoznaczną identyfikację modyfikacji zarejestrowanych w widmie [19, 20].

W przeprowadzonych badaniach uwzględniono również wpływ podwyższonej temperatury (50°C) na ewentualne zmiany zachodzące w strukturze API w obecności substancji pomocniczej. Ekspozycja badanych mieszanin API i substancji pomocniczych na podwyższoną temperaturę w ramach przeprowadzania analizy ich zgodności jest postępowaniem opisywanym w artykułach naukowych [21, 22]. Ekspozycja na podwyższoną temperaturę może przyspieszać reakcję chemiczną będącą podstawą badanych niezgodności [3]. W toku analizy wykazano, że w przypadku niektórych badanych mieszanin ekspozycja na warunki stresowe (temp. 50°C) pozwala na zaobserwowanie zmian w cząsteczce API, które nie są widoczne podczas testów przeprowadzonych bezpośrednio po wykonaniu próbek. Poddanie próbek działaniu podwyższonej temperatury stanowi istotny czynnik pozwalający na identyfikację interakcji chemicznych, które w warunkach pokojowych nie zawsze się ujawniają lub ze względu na niewielką szybkość zachodzenia reakcji widoczne są dopiero po dłuższym czasie przechowywania próbki.

Wnioski

Metoda ATR-FTIR może stanowić użyteczną technikę przesiewową we wstępnych badaniach zgodności API z substancjami pomocniczymi na etapie prac preformulacyjnych. W odróżnieniu od powszechnie stosowanych metod chromatograficznych (HPLC) i termicznych (np. DSC, TG), technika ATR-FTIR umożliwia przeprowadzanie szybkiej, nieinwazyjnej i niedestrukcyjnej analizy kompatybilności substancji w stanie stałym. Pełna ocena niezgodności powinna być jednak uzupełniona o techniki komplementarne.

Piśmiennictwo

1. Nishath F, Tirunagari M, Husna KQ, Nandagopal A, Jangala VR. Drug-excipient interaction and its importance in dosage form development. *J. App. Pharm. Sc.* 2011; 1: 66–71.
2. Narang AS, Yamniuk A, Zhang L, Comezoglu SN, Bindra DS, Varia SA, Doyle M, Badawy S. Drug Excipient Interactions [w:] Narang A.S., Boddu S.H.S. (red.), *Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery*. Springer International Publishing, Switzerland 2015, 13–22.
3. Moreton Ch. Excipient Interactions [w:] Katdare A, Chaubal MV. (red.), *Excipient Development for Pharmaceutical, Biotechnology and Drug Delivery Systems*, Informa Healthcare, USA 2006, 93–108.
4. Yu LX, Amidon G, Khan MA, Hoag SW, Polli J, Raju GK, Woodcock J. Understanding Pharmaceutical Quality by Design. *AAPS Journal* 2014; 16: 771–783.
5. ICH Q8(R2), *Pharmaceutical Development* 2009.
6. ICH M4Q (R1), *The Common Technical Document For The Registration Of Pharmaceuticals For Human Use: Quality*, 2002.
7. Ledeti I, Bolintineanu S, Vlase G, Cirioban D, Ledeti A, Vlase T, Suta LM, Caunii A, Murariu M. Compatibility study between antiparkinsonian drug Levodopa and excipients by FTIR spectroscopy, X-ray diffraction and thermal analysis. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2017; 130: 433–441.
8. Earle RR, Bandaru KK, Usha L. Formulation and characterization of sustained release coated matrix granules of metformin hydrochloride. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* 2018; 11: 387–392.
9. Bruni G, Berbenni V, Milanese Ch, Girella A, Marini A. Drug-excipient compatibility studies in binary and ternary mixtures by physico-chemical techniques. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2010; 102: 193–201.
10. Macêdo RO, Gomes do Nascimento T, Veras JWE. Compatibility and stability studies of propranolol hydrochloride binary mixtures and tablets for TG and DSC-photovisual. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2002; 67: 483–489.
11. Cunha-Filho SSM, Martinez-Pacheco R, Landin M. Compatibility of the antitumoral beta-lapachone with different solid dosage forms excipient. *J. Pharm. Biomed. Anal.* 2007; 45: 590–598.
12. Rosasco MA, Bonafede SL, Faudone SN, Segall AI. Compatibility study of tobramycin and pharmaceutical excipients using differential scanning calorimetry, FTIR, DRX, and HPLC. *J. Therm. Anal. Calorim.* 2018; 1–13.
13. Narang AS, Desai D, Badawy S. Impact of Excipient Interactions on Solid Dosage Form Stability [w:] Narang AS, Boddu SHS. (red.), *Excipient Applications in Formulation Design and Drug Delivery*, Springer International Publishing, Switzerland 2015; 93–137.
14. Fuliş A, Ledeti I, Vlase G, Popoiu C, Hegheş A, Bilanin M, Vlase T, Gheorgheanu D, Craina M, Ardelean S, Ferechide D, Mărginean O, Moş L. Thermal behaviour of procaine and benzocaine. Part II: compatibility study with some pharmaceutical excipients used in solid dosage forms. *Chem. Cent. J.* 2013; 7.
15. Monajjemzadeh F, Hassanzadeh D, Siahi-Shadbad MR, Shahbazi Mojarad J. Detection of gabapentin-lactose maillard reaction product (Schiff's base): Application to solid dosage form preformulation Part 1. *Pharm. Ind.* 2011; 73: 174–177.
16. Ranjous Y, Hsian J. Improvement in the physical and chemical stability of gabapentin by using different excipients. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2013. 23: 81–86.
17. Tinjacá DA, Muñoz MM, Rahimpour E, Jouyban A, Martínez F, Acree WE. Solubility and Apparent Specific Volume of Sucrose in Some Aqueous Polyethylene Glycol Mixtures at 298.2 K. *Pharm. Sci.* 2018; 24: 163–167.
18. Hartesi B, Sriwido M, Abdassah AY. Starch as Pharmaceutical Excipient. *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.* 2016; 41: 59–64.
19. Rojek B, Wesolowski M. FTIR and TG analyses coupled with factor analysis in a compatibility study of acetazolamide with excipients. *Spectrochim. Acta, Part A.* 2019; 208: 285–293.
20. Coughlan DC, Corrigan OI. Drug-polymer interactions and their effect on thermoresponsive poly(N-isopropylacrylamide) drug delivery systems. *Int. J. Pharm.* 2006; 313: 163–174.
21. Thumma S, Repka MA. Compatibility studies of promethazine hydrochloride with tablet excipients by means of thermal and non-thermal methods *Pharmazie* 2009; 64: 183–189.
22. Jangde R, Singhour R, Daharwal SH. Compatibility Studies Between Gatifloxacin and Pharmaceutical Excipients through Differential Scanning Calorimetry and InfraRed Spectroscopy, *Research J. Pharma. Dosage Forms and Tech.* 2010; 2: 103–106.