

시차주사열량분석을 이용한 배합성 연구

손영택[†], 이애경
덕성여자대학교 약학대학
(1999년 5월 8일 접수)

Compatibility Study Using Differential Scanning Calorimetry

Young Taek Sohn[†] and Aea Kyoung Lee

College of Pharmacy, Duksung Women's University, Seoul 132-714, Korea

(Received May 8, 1999)

ABSTRACT—Differential scanning calorimetry(DSC) was used as a screening technique for assessing the compatibility of some drugs with excipients. On the basis of DSC results, interaction of ibuprofen with PVP K40 was found and eutectic formations with PEG 6000 or magnesium stearate were demonstrated. Fenoprofen Ca was found to interact with PEG 6000. Naproxen showed interactions with PEG 6000, PVP K40, PVPP and Mg stearate. Interactions of tiaprofenic acid with PVP K40 or PVPP were found and eutectic formations with PEG 6000 or Mg stearate were observed. Bisoprolol hemifumarate, metoprolol tartrate and penbutolol sulfate were found to interact with lactose.

Keywords—DSC, Compatibility, Drug-excipient interaction

의약품은 그 약리 활성을 가지는 주약 이외에 부형제, 결합제, 붕해제, 활택제 등 여러 첨가제들이 혼합되어 있다. 첨가제는 주약의 효과에 영향을 미치지 않고 또 규정된 여러 가지 시험에 지장을 주어서는 안된다. 그러나 주약과 첨가제 간에는 complex 형성, 산-염기 반응, 공유 혼합물 형성 등의 상호작용이 있을 수 있다.¹⁾ 이러한 상호작용은 의약품의 화학적 성질, 용해도, 안정성뿐만 아니라 생체이용률을 변화시킬 수 있으므로 제제화에 있어서 주약과 첨가제간의 배합성을 예측하는 것은 아주 중요한 일이다.²⁻⁴⁾

배합성을 실험하는 전통적인 방법은 주약과 첨가제의 혼합물을 바이알에 넣고 수분이 들어갈 수 없도록 밀봉하고 한편으로는 수분을 5% 첨가한 주약과 첨가제의 혼합물을 바이알에 넣어 이 바이알들을 실온 중에서 장기간 보관하든지 또는 다양한 시간 간격으로 실온 이상의 고온에서 보관하면서 변색이 되는지, 냄새나 가스가 형성되는지, 액화되는지 등의 여부를 검사하고 TLC나 HPLC로 분석을 해보는 것이다.⁵⁻⁹⁾ 그러나 이 방법은 몇 주 혹은 몇 달이라는 많은 시간을 필요로 한다.

약물학적 검사 결과 가능성 있는 물질을 찾고 이 물질을 신속히 합리적으로 제제화하는 것이 프리포물레이션이다. 프리포물레이션에는 후보 물질의 물리화학적 성상을 측정해야 하고, 후보물질의 안정성뿐만 아니라 제제의 안정성도 연구

되어야 하므로 후보 물질과 통상의 첨가제간의 배합성을 신속하게 검색하는 방법이 필요하게 되었다.

최근에 DSC를 이용한 열분석^{10,11)}이 약제학 연구에 도입되면서 주약과 첨가제의 배합성을 신속하게 예측할 수 있는 방법에도 DSC를 응용하는 것이 주목되고 있다. 이 방법은 주약과 첨가제의 1:1 혼합물을 만들어 DSC로 측정하고 1:1 혼합물의 DSC curve를 주약의 DSC curve 및 첨가제의 DSC curve와 비교하여 1:1 혼합물 DSC curve 상에서 peak의 생성, 이동 또는 소멸, 엔탈피의 변화 등이 있다면 어떤 상호작용이 있다는 것을 예측하는 것이다.¹²⁻¹⁴⁾

많은 약제학 연구자들이 프리포물레이션에 있어서 DSC를 이용한 열분석으로 후보 물질과 통상의 첨가제간의 배합성을 연구하였으며 좋은 결과를 얻었다.^{1,2,5,6,13-23)}

그러나, 국내에서는 주약과 첨가제간의 배합성 연구에 있어서 DSC를 이용하는 방법에 대한 보고가 거의 없어 propionic acid 계열의 해열·진통·소염제인 ibuprofen, fenoprofen calcium, naproxen, tiaprofenic acid와 β -adrenergic blocker 항고혈압제인 bisoprolol hemifumarate, metoprolol tartrate, penbutolol sulfate를 모델로 하여 첨가제와의 배합성을 실험하였다.

실험방법

[†]본 논문에 관한 문의는 이 저자에게로
Tel : 02)901-8385, E-mail : ytsohn@center.duksung.ac.kr

시약 및 기기

본 연구에서는 propionic acid 계열의 해열·진통·소염제인 ibuprofen(수도약품), fenoprofen calcium(대응제약), naproxen(종근당), tiaprofenic acid(한독약품)와 β -adrenergic blocker 항고혈압제인 bisoprolol hemifumarate(유한양행), metoprolol tartrate(유한양행), penbutolol sulfate(한독약품)를 사용하였고 첨가제로 polyethylene glycol 6000(PEG 6000), polyvinylpyrrolidone K40(PVP K40), polyvinylpolypyrrolidone (PVPP), magnesium stearate, lactose monohydrate, starch, Avicel, Eudragit, talc를 사용하였다.

Differential scanning calorimetry(DSC)는 Mettler사의 DSC 12E를 사용하였다.

DSC 분석

주약, 첨가제, 주약과 첨가제의 1:1 혼합물을 각각 1.5 mg 을 달아 holed-aluminum pan에 넣고 DSC 분석을 하였다. 주약과 첨가제의 1:1 혼합물은 실온에서 각각 동량을 정밀히 달아 유발에서 spatula로 잘 혼합하였다. 이때 Sample은 Aluminum pan으로 sealing하였고 냉매로는 물을 사용하였으며, Standard로 Indium, 온도범위는 40-300°C, 가열속도는 10°C/min 이었다.

결과 및 고찰

Propionic acid 계열의 해열·진통·소염제와 첨가제

Figure 1-4는 ibuprofen, 첨가제인 PEG 6000, PVP K40, PVPP, Mg stearate 및 이들의 1:1 혼합물의 DSC thermogram이다.

Ibuprofen과 PEG 6000의 1:1 혼합물 curve에서는 80°C

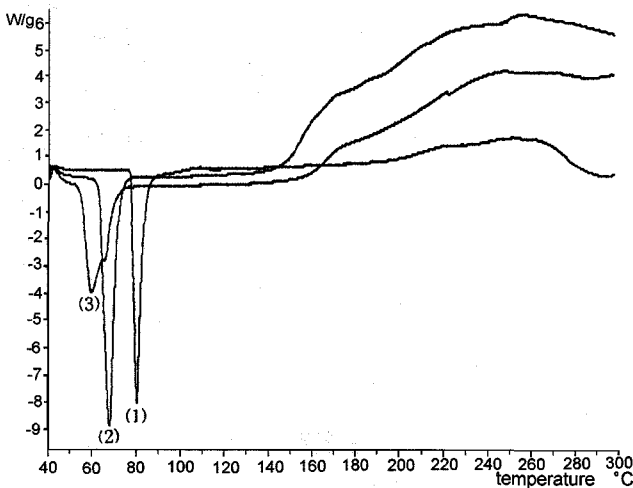


Figure 1—DSC thermogram of ibuprofen(1), PEG 6000(2) and 1:1 ibuprofen-PEG 6000 mixture(3).

에서 나타났던 ibuprofen의 peak와 67°C에서 나타났던 PEG 6000의 peak가 없어지고 더 낮은 온도인 59°C에서 하나의 endothermic peak가 나타났다(Figure 1). P. Mura 등²⁾의 실험에서도 ketoprofen과 Mg stearate 1:1 혼합물이 같은 결과를 나타내었고 이를 공용 혼합물 형성으로 가정¹⁾하고 이것을 확인하는 방법으로 주약과 첨가제의 혼합물을 1:9로부터 9:1까지의 다양한 비율로 만들어 DSC 분석을 하는 것을 제시하였다. 이 방법으로 실험한 결과 ketoprofen과 Mg stearate는 1:1 혼합물에서만 하나의 peak가 나타났고, 다른 비율 혼합물에서는 두개의 peak가 나타났는데 한 peak는 공용 혼합물의 용융을, 한 peak는 과량으로 혼합된 ketoprofen 또는 Mg stearate의 용융을 나타낸다고 설명하였다.

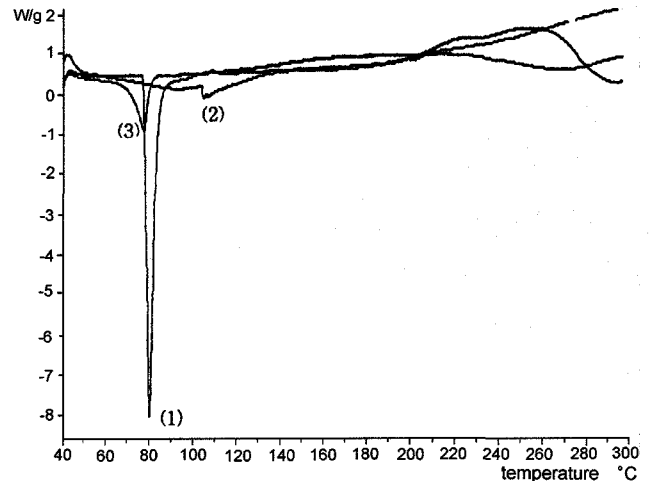


Figure 2—DSC thermogram of ibuprofen(1), PVP K40(2) and 1:1 ibuprofen-PVP K40 mixture(3).

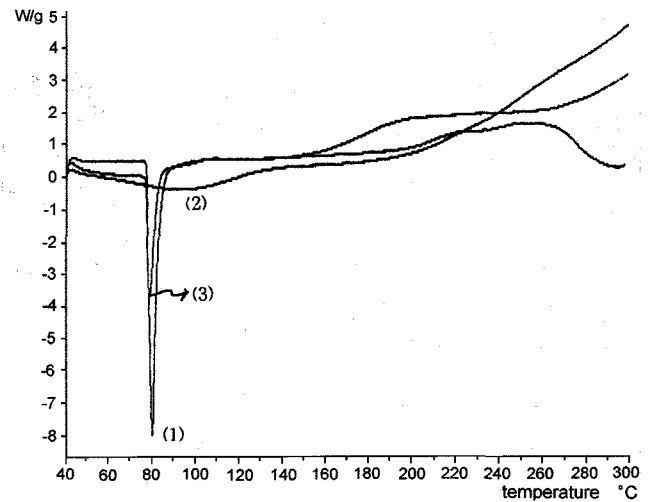


Figure 3—DSC thermogram of ibuprofen(1), PVPP(2) and 1:1 ibuprofen-PVPP mixture(3).

Ibuprofen과 PEG 6000도 공용 혼합물을 형성하였을 것이라는 가정하에 1:9, 3:7, 7:3, 9:1 비율의 혼합물을 만들어 DSC 분석을 하였다(Figure 5). 3:7(E), 7:3(F), 9:1(G)

혼합물에서 확실히 구별되는 두개의 endothermic peak가 나타났다. Figure 5의 E, F, G의 59.3°C, 60.0°C, 60.6°C에서 나타난 peak는 공용 혼합물의 용융을 나타내고 E의 64.4°C에서 나타난 peak는 과량으로 혼합한 PEG 6000의 용융을 나타내며 F, G의 72.9°C, 75.9°C에서 나타난 peak는 과량으로 혼합한 ibuprofen의 용융을 나타낸다. 이 결과로 ibuprofen과 PEG 6000은 1:1 비율에서 공용 혼합물을 형성한다고 생각된다. PVP K40과의 혼합물 curve에서는 ibuprofen의 peak가 broad 해지고 온도도 조금 낮은 쪽으로 이동하였고 크기도 작아졌다(Figure 2). P. Mura 등²⁾이 ketoprofen과 PVPP, PVP K30의 1:1 혼합물에서 이와 비슷한 결과가 나타나는 것을 보고하였는데 이들 주약이 crystalline microaggregates를 형성하여 amorphous polymeric matrix에 분산되어 있는 것에 기인한다고 설명하였다.

Mg stearate와의 혼합물 curve는 PEG 6000과의 혼합물 curve와 같이 79.7°C에서 나타났던 ibuprofen의 peak와 100.1°C에서 나타났던 Mg stearate의 peak가 없어지고 더

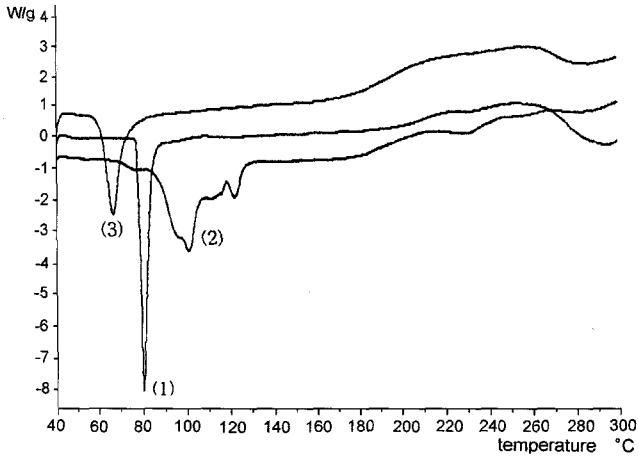


Figure 4—DSC thermogram of ibuprofen(1), Mg stearate(2) and 1:1 ibuprofen-Mg stearate mixture(3).

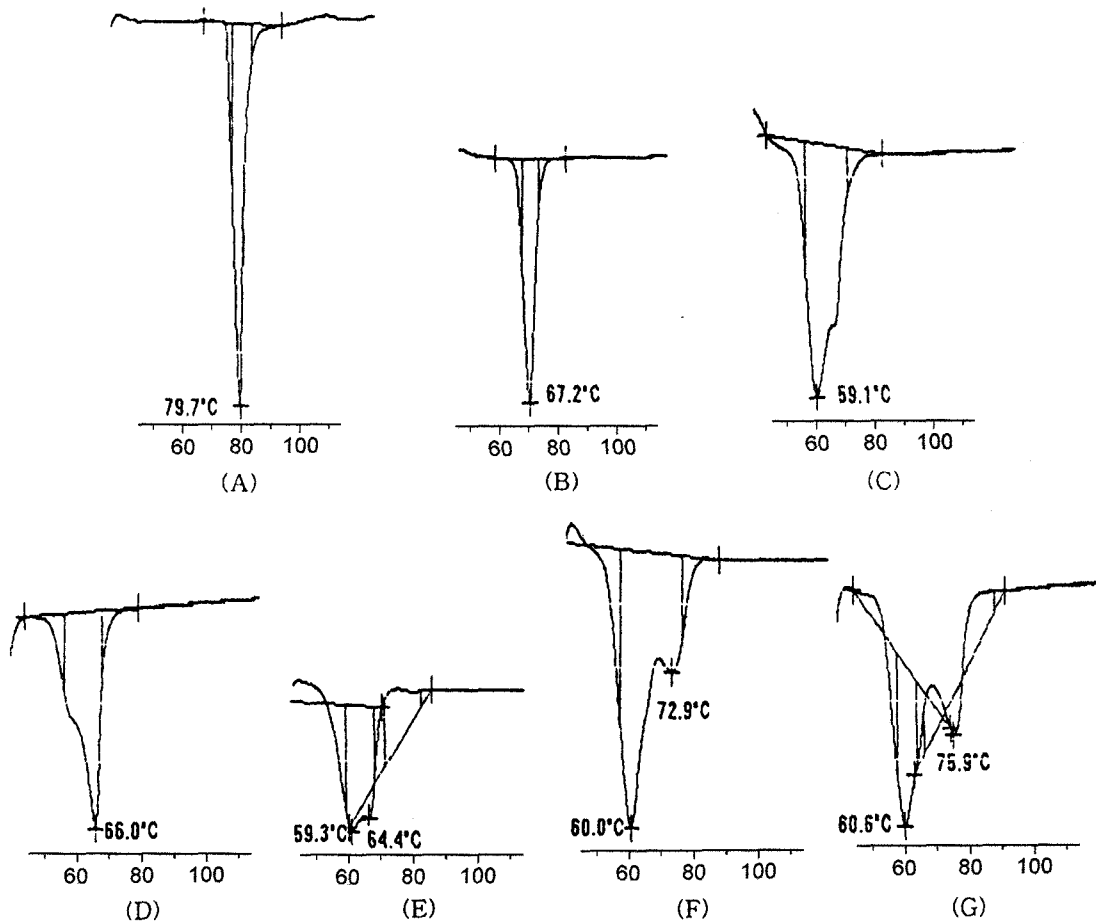


Figure 5—DSC thermogram of ibuprofen(A), PEG 6000(B) and 1:1 mixture(C), 1:9 mixture(D), 3:7 mixture(E), 7:3 mixture(F) and 9:1 mixture(G).

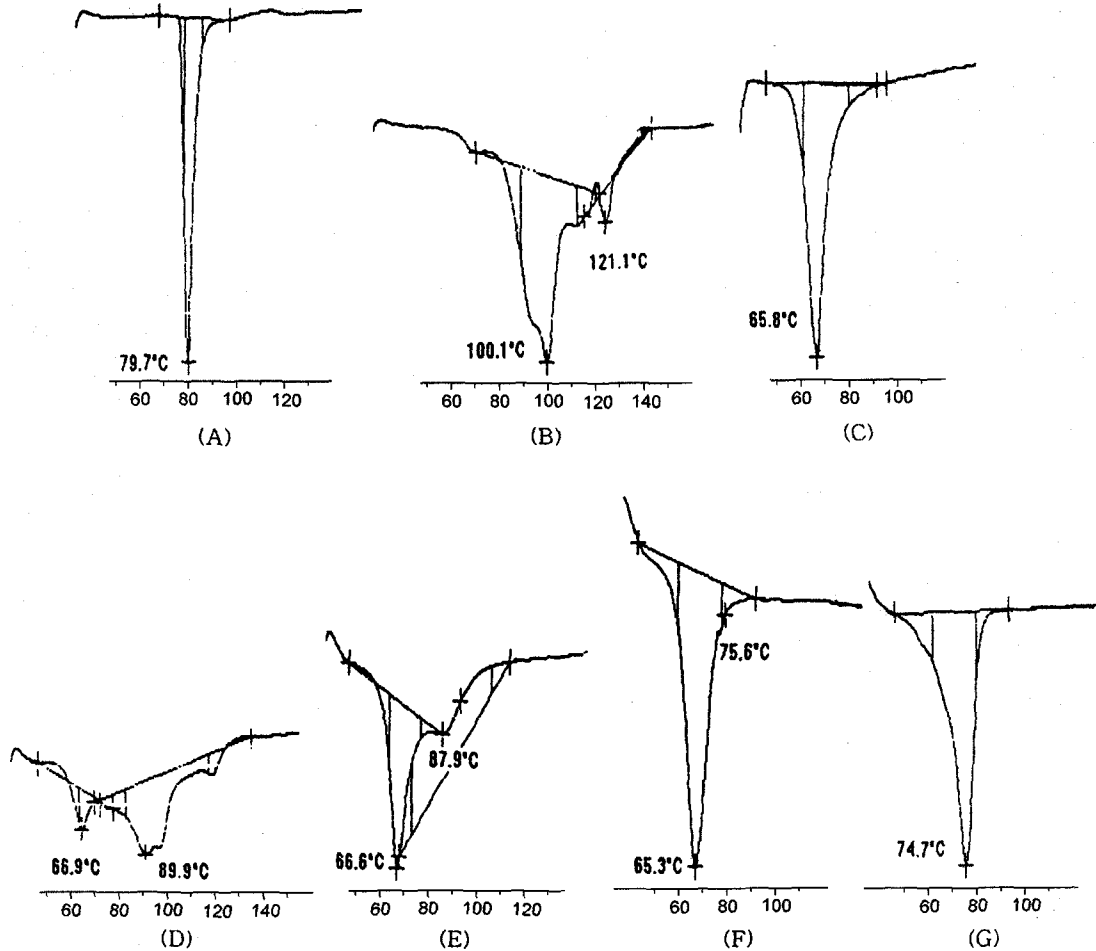


Figure 6—DSC thermogram of ibuprofen(A), Mg stearate(B) and 1 : 1 mixture(C), 1 : 9 mixture(D), 3 : 7 mixture(E), 7 : 3 mixture(F) and 9 : 1 mixture(G).

낮은 온도인 65.8°C에서 하나의 endothermic peak가 나타났다(Figure 4). 역시 공용 혼합물의 형성을 가정해보고 ibuprofen과 Mg stearate의 1:9, 3:7, 7:3, 9:1 비율의 혼합물을 만들어 DSC 분석을 해보았다(Figure 6). 1:9(D), 3:7(E) 혼합물에서 확실히 구별되는 두개의 endothermic peak가 나타났다. Figure 6의 D, E의 66.9°C, 66.6°C에서 나타난 peak는 공용 혼합물의 용융을 나타내며 89.9°C, 87.9°C에서 나타난 peak는 과량으로 혼합한 Mg stearate의 용융을 나타낸다. 이 결과에서 ketoprofen과 마찬가지로 ibuprofen도 Mg stearate와 1:1 비율에서 공용 혼합물을 형성한다고 생각된다.

Figure 7-10은 fenoprofen calcium과 첨가제인 PEG 6000, PVP K40, PVPP, Mg stearate 및 이들의 1:1 혼합물의 DSC thermogram이다.

Fenoprofen calcium과 PEG 6000 1:1 혼합물 curve에서는 105.6°C에서 나타났던 fenoprofen의 peak가 없어졌고 PEG 6000의 peak도 약간 broad 해지고 크기도 작아졌다

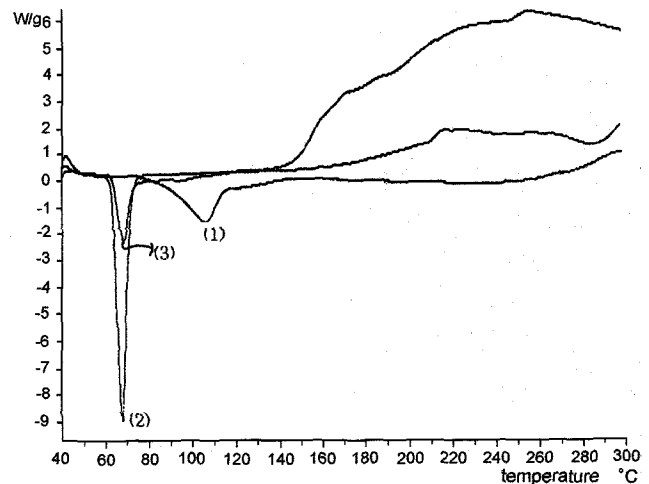


Figure 7—DSC thermogram of fenoprofen calcium(1), PEG 6000(2) and 1 : 1 fenoprofen calcium-PEG 6000 mixture(3).

(Figure 7). 이는 fenoprofen과 PEG 6000 사이에 강한 상호작용이 있다는 것을 보여준다. P. Mura 등²⁾이 ketoprofen

과 PEG 6000 1:1 혼합물에서도 같은 모양의 curve가 나타났다고 보고하였는데 이 현상은 용융된 PEG 6000에 ketoprofen이 용해되어 ketoprofen의 peak가 없어진 것으로

설명하고 있다. Fenoprofen calcium의 peak가 없어진 것도 용융된 PEG 6000에 fenoprofen calcium이 용해되었기 때문이다.

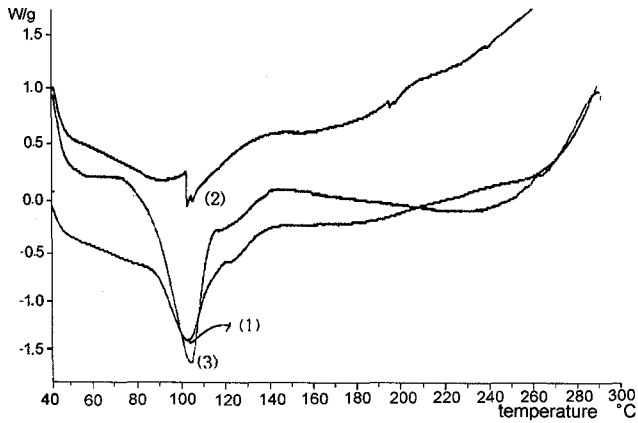


Figure 8—DSC thermogram of fenoprofen calcium(1), PVP K40(2) and 1 : 1 fenoprofen calcium-PVP K40 mixture(3).

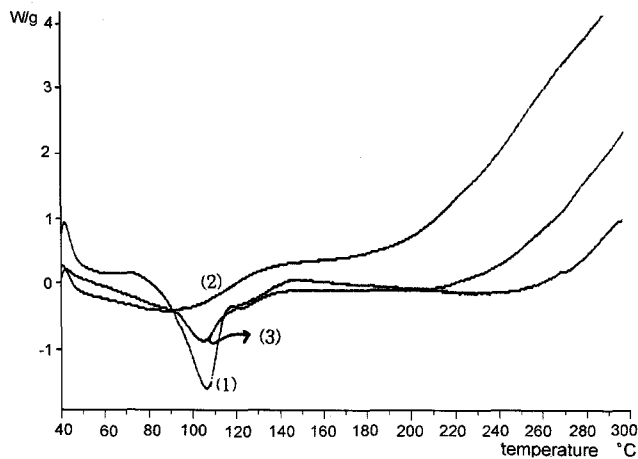


Figure 9—DSC thermogram of fenoprofen calcium(1), PVPP(2) and 1 : 1 fenoprofen calcium-PVPP mixture(3).

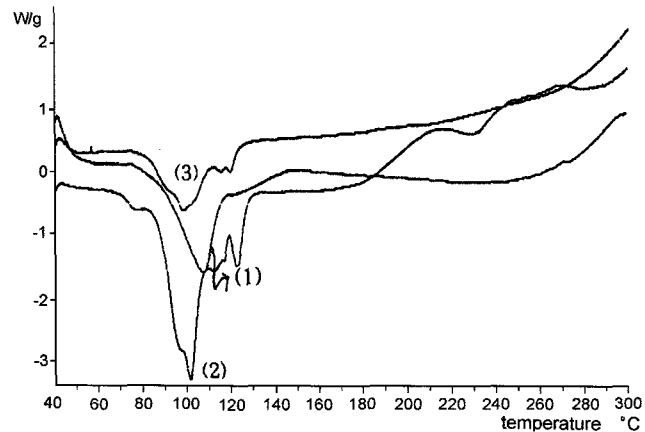


Figure 10—DSC thermogram of fenoprofen calcium(1), Mg stearate(2) and 1 : 1 fenoprofen calcium-Mg stearate mixture(3).

Figure 11-14는 naproxen과 첨가제인 PEG 6000, PVP K40, PVPP, Mg stearate 및 이들의 1:1 혼합물의 DSC thermogram이다. 각각의 1:1 혼합물 curve에서는 158.9°C 에서 나타났던 naproxen의 peak가 없어졌는데 이는 naproxen과 네가지 첨가제 각각이 강한 상호작용이 있다는 것을 보여준다. Fenoprofen calcium과 PEG 6000 1:1 혼합물과 같은 현상으로 용융된 각각의 첨가제에 naproxen이 용해되었기 때문이다.

Figure 15-18은 tiaprofenic acid와 첨가제인 PEG 6000, PVP K40, PVPP, Mg stearate 및 이들의 1:1 혼합물의

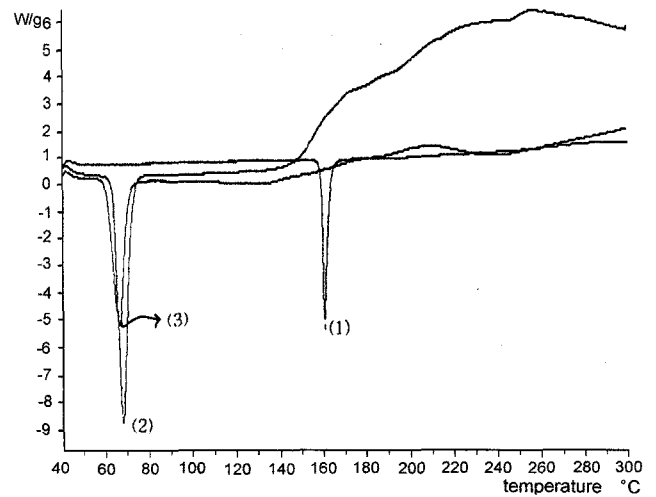


Figure 11—DSC thermogram of naproxen(1), PEG 6000(2) and 1 : 1 naproxen-PEG 6000 mixture(3).

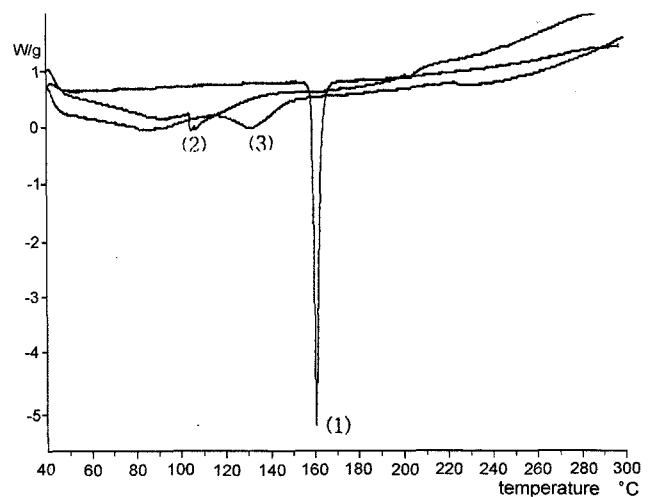


Figure 12—DSC thermogram of naproxen(1), PVP K40(2) and 1 : 1 naproxen-PVP K40 mixture(3).

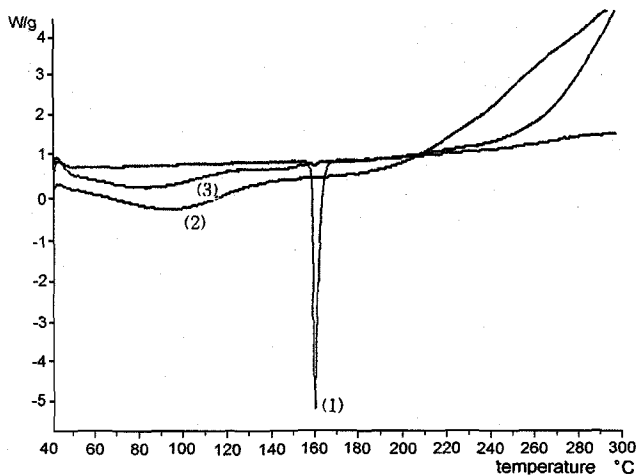


Figure 13—DSC thermogram of naproxen(1), PVPP(2) and 1:1 naproxen-PVPP mixture(3).

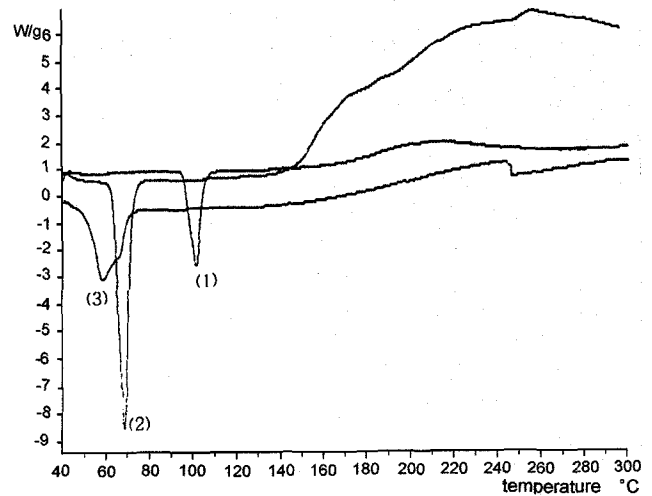


Figure 15—DSC thermogram of tiaprofenic acid(1), PEG 6000(2) and 1:1 tiaprofenic acid-PEG 6000 mixture(3).

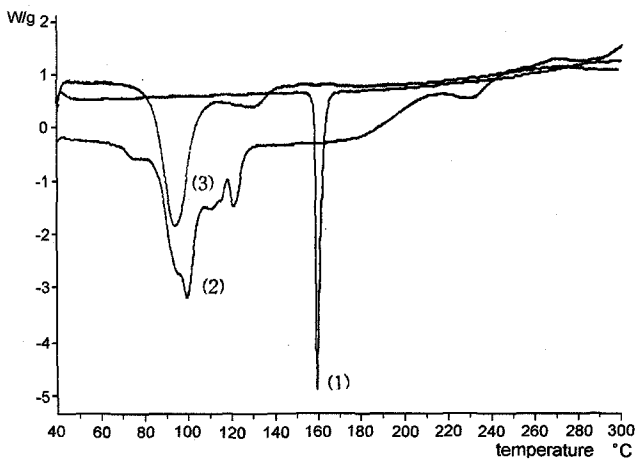


Figure 14—DSC thermogram of naproxen(1), Mg stearate(2) and 1:1 naproxen-Mg stearate mixture(3).

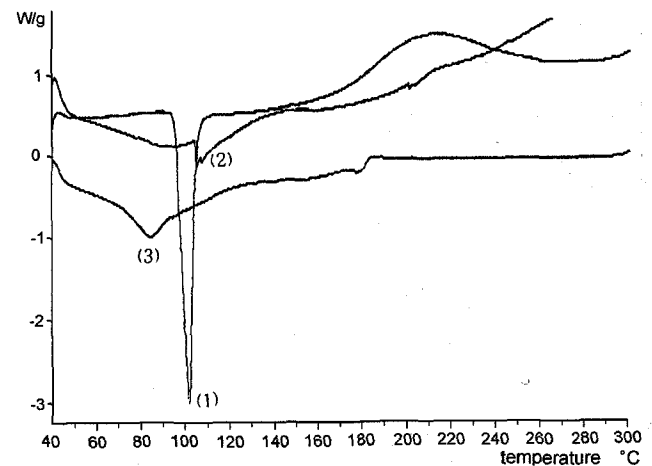


Figure 16—DSC thermogram of tiaprofenic acid(1), PVP K40(2) and 1:1 tiaprofenic acid-PVP K40 mixture(3).

DSC thermogram이다. Tiaprofenic acid와 PEG 6000의 1:1 혼합물 curve에서는 100.1°C에서 나타났던 tiaprofenic acid의 peak와 67.2°C에서 나타났던 PEG 6000의 peak가 없어지고 더 낮은 온도인 57.5°C에서 하나의 endothermic peak가 나타났다(Figure 15). Ibuprofen과 PEG 6000의 1:1 혼합물처럼 공유 혼합물을 형성하였을 것이라는 가정 하에 tiaprofenic acid와 PEG 6000의 1:9, 3:7, 7:3, 9:1 비율의 혼합물을 만들어 DSC 분석을 해본 결과(Figure 19) 1:9(D), 3:7(E), 7:3(F), 9:1(G) 혼합물 전부에서 확실히 구별되는 두 개의 endothermic peak가 나타났다. Figure 19의 D의 54.5°C, E의 56.8°C, F의 56.8°C, G의 57.5°C에서 나타난 peak는 공유 혼합물의 용융을 나타내고 D, E의 65.7°C, 64.4°C의 peak는 과량으로 혼합한 PEG 6000의 용융을 나타내며 F, G의 89.8°C, 98.4°C는 과량으로

혼합한 tiaprofenic acid의 용융을 나타낸다. Ibuprofen과 마찬가지로 tiaprofenic acid도 PEG 6000과 공유 혼합물을 형성한다.

PVP K40, PVPP 각각과 tiaprofenic acid 1:1 혼합물 curve에서는 tiaprofenic acid의 peak가 많이 broad해지고 온도도 낮은 쪽으로 이동하고 크기도 많이 작아졌다(Figure 16, 17). 이는 tiaprofenic acid와 PVP K40, PVPP 사이에 강한 상호작용이 있음을 나타낸다. 이러한 결과는 ibuprofen과 PVP K40의 1:1 혼합물에서도 동일하게 나타났던 사실로 tiaprofenic acid가 crystalline microaggregates를 형성하여 PVP K40, PVPP의 amorphous polymeric matrix에 분산되어 있는 것에 기인한다.

Mg stearate와의 혼합물 curve는 PEG 6000과의 혼합물

curve처럼 100.1°C에서 나타났던 tiaprofenic acid의 peak와 역시 100.1°C에서 나타났던 Mg stearate의 peak가 없어지고

더 낮은 온도인 76.8°C에서 하나의 endothermic peak가 나타났다. 역시 공용 혼합물의 형성을 가정해보고 tiaprofenic acid와 Mg stearate의 1:9, 3:7, 7:3, 9:1 비율의 혼합물

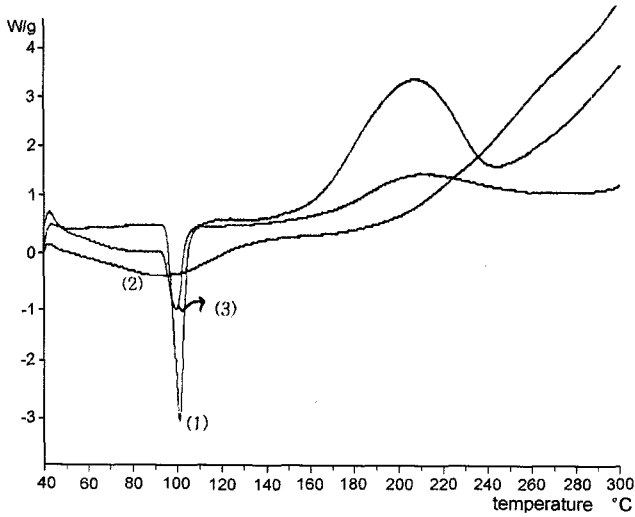


Figure 17-DSC thermogram of tiaprofenic acid(1), PVPP(2) and 1:1 tiaprofenic acid-PVPP mixture(3).

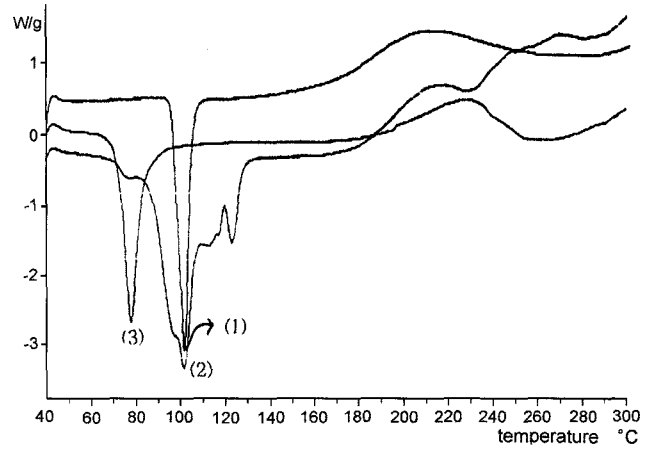


Figure 18-DSC thermogram of tiaprofenic acid(1), Mg stearate(2) and 1:1 tiaprofenic acid-Mg stearate mixture(3).

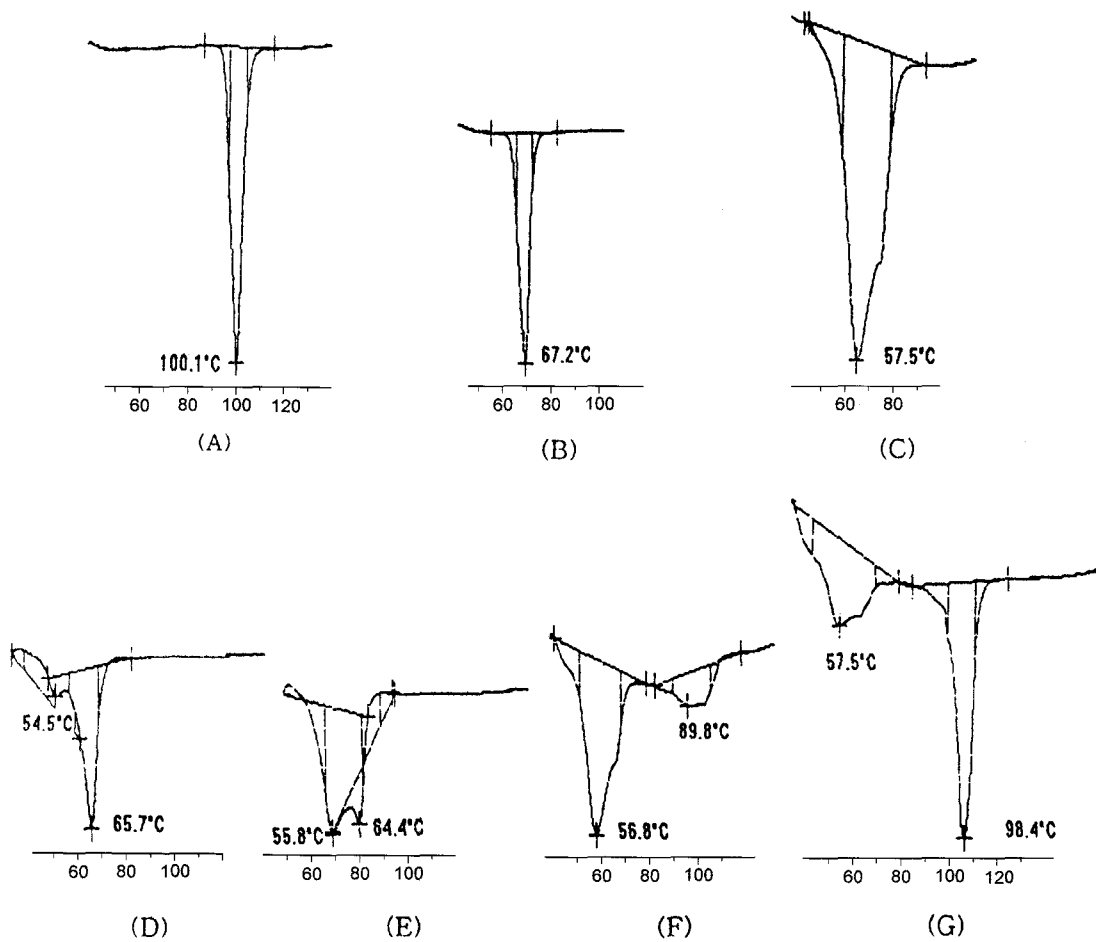


Figure 19-DSC thermogram of tiaprofenic acid(A), PEG 6000(B) and 1:1 mixture(C), 1:9 mixture(D), 3:7 mixture(E), 7:3 mixture(F) and 9:1 mixture(G)

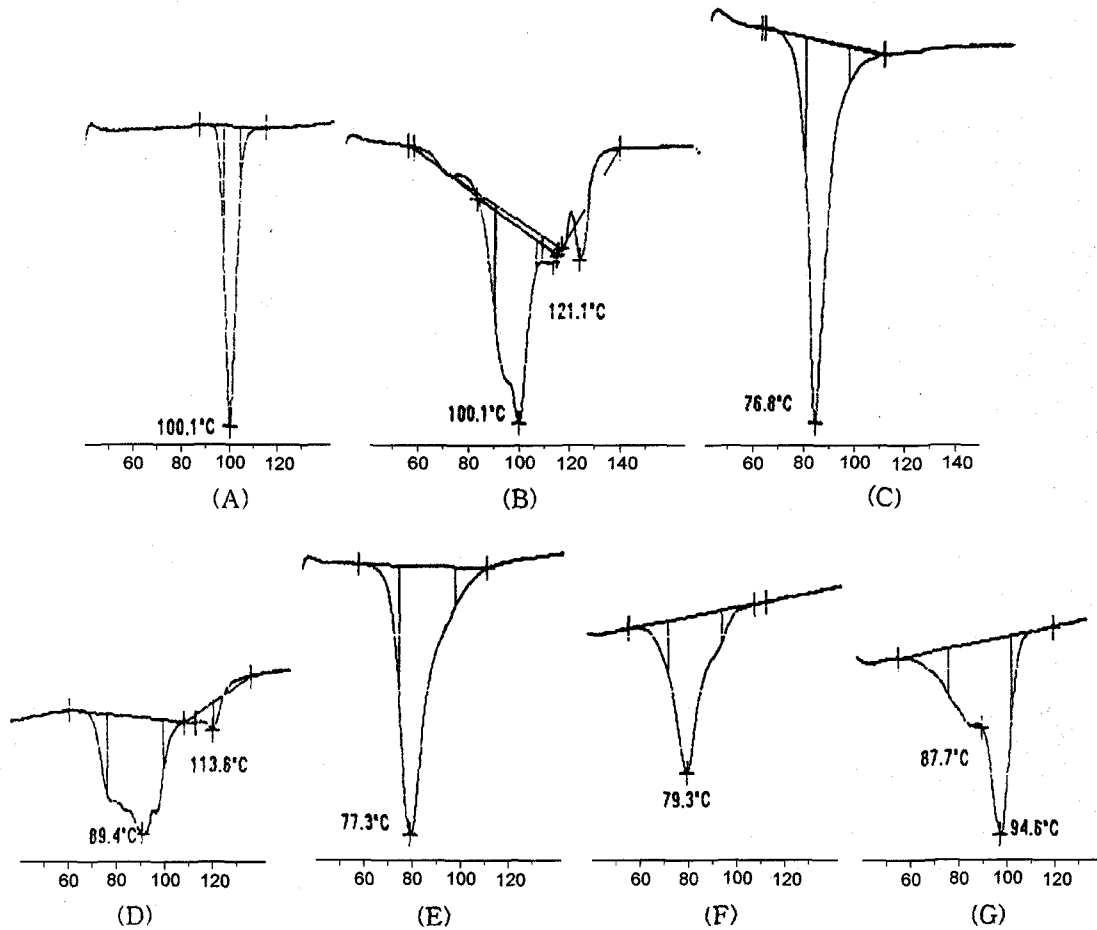


Figure 20—DSC thermogram of tiaprofenic acid(A), Mg stearate(B) and 1 : 1 mixture(C), 1 : 9 mixture(D), 3 : 7 mixture(E), 7 : 3 mixture(F) and 9 : 1 mixture(G).

을 만들어 DSC 분석을 해보았다(Figure 20). 1 : 9(D) 혼합물에서 구별되는 두개의 endothermic peak가 나타났지만 3 : 7(E), 7 : 3(F), 9 : 1(G) 혼합물 curve에서는 두개의 peak가 나타난 것은 아니다. 그러나 1 : 9(D) 혼합물에서 두개의 peak가 나타났고 9 : 1(G) 혼합물 peak도 87.7°C에서 아주 미세한 peak가 보이고 94.6°C에서 다시 peak가 나타난 것으로 보아 공용 혼합물을 형성하였다고 볼 수 있다.

β-adrenergic blocker 항고혈압제와 lactose

Figure 21~23은 bisoprolol hemifumarate, metoprolol tartrate, penbutolol sulfate와 lactose monohydrate 및 그 각각의 1 : 1 혼합물의 DSC thermogram이다.

Bisoprolol hemifumarate와 lactose monohydrate의 1 : 1 혼합물 curve에서는 lactose monohydrate의 219.1°C에서 나타났던 peak가 없어지고 149.3°C의 peak도 약간 broad해지고 크기가 작아졌으며 bisoprolol hemifumarate의 105.3°C에서 나타났던 peak도 크기가 작아졌다(Figure 21). 이는

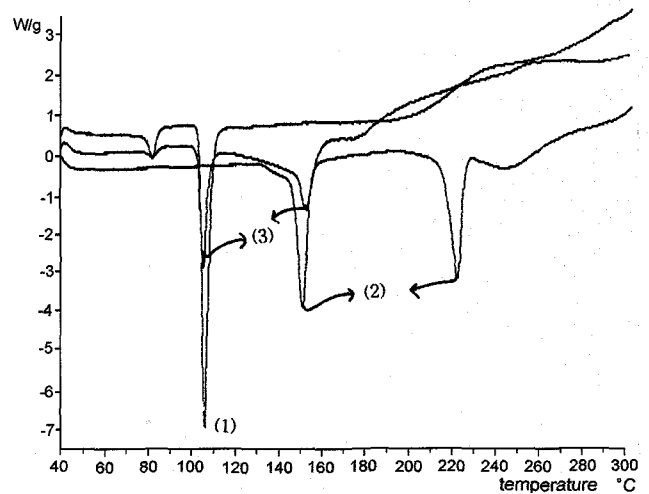


Figure 21—DSC thermogram of bisoprolol hemifumarate(1), lactose monohydrate(2) and 1 : 1 bisoprolol hemifumarate-lactose monohydrate mixture(3).

bisoprolol hemifumarate와 lactose monohydrate사이에 강한 상호작용이 있음을 나타낸다.

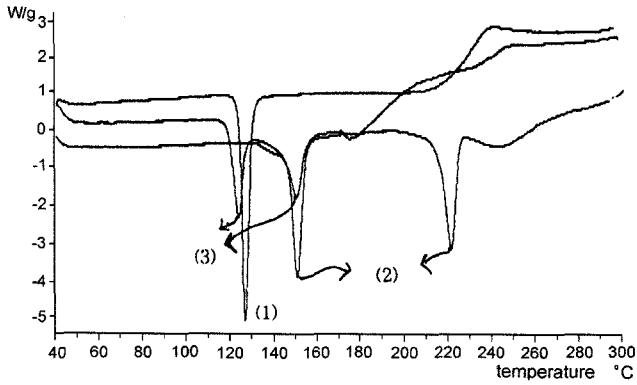


Figure 22—DSC thermogram of metoprolol tartrate(1), lactose monohydrate(2) and 1 : 1 metoprolol tartrate-lactose monohydrate mixture(3).

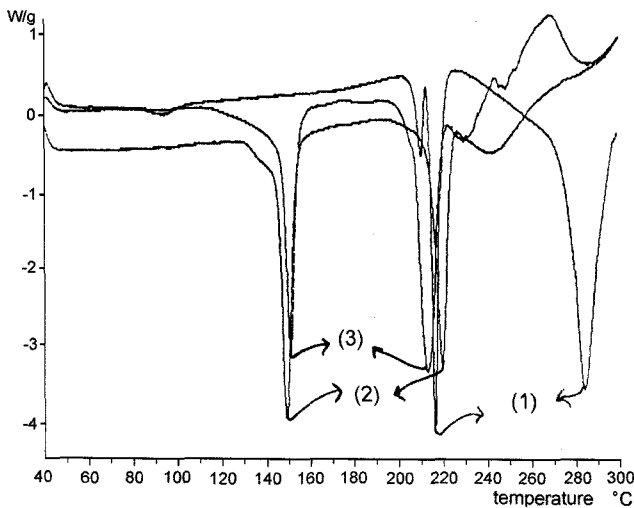


Figure 23—DSC thermogram of penbutolol sulfate(1), lactose monohydrate(2) and 1 : 1 penbutolol sulfate-lactose monohydrate mixture(3).

Metoprolol tartrate와 lactose monohydrate의 1 : 1 혼합물 curve에서는 lactose monohydrate의 219.1°C에서 나타났던 peak가 없어지고 149.3°C의 peak도 약간 broad해지고 크기가 작아졌으며 metoprolol tartrate의 125.5°C에서 나타났던 peak도 온도가 낮은 쪽으로 약간 이동하고 크기도 작아졌다 (Figure 22). 이는 metoprolol tartrate와 lactose monohydrate 사이에 강한 상호작용이 있음을 보여준다.

Penbutolol sulfate와 lactose monohydrate의 1 : 1 혼합물 curve에서는 lactose monohydrate의 219.1°C에서 나타났던 peak와 penbutolol sulfate의 209.5°C, 215.9°C에서 나타났던 peak가 합해져 212.5°C에서 하나의 peak로 나타났고 penbutolol sulfate의 283.3°C에서 나타났던 peak는 없어지고 270°C에서 broad한 exothermic peak와 290°C에서 endothermic peak가 새로 생겨났다(Figure 23). 이는 penbutolol sulfate와

lactose monohydrate 사이에 강한 상호작용이 있음을 보여준다.

이러한 결과는 이미 알려진 lactose와 primary amine과의 반응 현상^{1,13,17,18}처럼 secondary amine도 lactose와 반응한다는 사실을 강하게 시사해주고 있다. 또한 S.A. Botha 등^{13,19}이 DSC를 이용하여 secondary amine 구조를 가진 β -adrenergic blocker 항고혈압제인 oxprenolol hydrochloride, atenolol이 lactose와 상호작용이 있다고 밝히고 있는데 이것은 secondary amine 구조를 가진 β -adrenergic blocker 항고혈압제는 lactose와 상호작용이 있을 수 있음을 강력하게 시사해준다.

DSC 분석 결과에서 주약과 첨가제가 어떤 상호작용이 있는 것으로 나타났다고 해서 그 주약과 첨가제가 반드시 배합금기라고 단정지을 수는 없다. 배합금기라는 것을 확인하기 위해서는 좀더 많은 연구가 행해져야 하고 그 상호작용의 본질을 밝혀내야 한다.

그러나, DSC 분석 결과 어떤 상호작용이 있는 것으로 나타났다면 이것은 주약과 첨가제간에 나타날 수 있는 문제점을 강력하게 시사해주며, 제제화에 있어서 그 부형제의 사용을 고려해 보아야 한다는 것을 말해준다.

본 실험은 주약과 첨가제간의 배합성을 연구하는 방법에 있어서 DSC를 응용하는 것은 매우 신속하며, 편리하고, 유용한 방법이라는 것을 제시해준다.

결 론

본 실험에서는 ketoprofen과 같은 propionic acid 계열의 해열·진통·소염제인 ibuprofen, fenoprofen calcium, naproxen, tiaprofenic acid를 대상으로 통상의 첨가제로 응용되고 있는 PEG 6000, PVPP, PVP K40 및 Mg stearate와의 배합성을 DSC를 이용하여 실험하였다. 그 결과 ibuprofen은 PVP K40과 상호작용이 있고 PEG 6000, Mg stearate와는 공용 혼합물을 형성하는 것으로, fenoprofen calcium은 PEG 6000과 상호작용이 있는 것으로, naproxen은 PEG 6000, PVP K40, PVPP, Mg stearate 전부와 상호작용이 있는 것으로, tiaprofenic acid는 PVP K40, PVPP와 상호작용이 있고 PEG 6000, Mg stearate와는 공용 혼합물을 형성하는 것으로 나타났다.

또한 β -adrenergic blocker 항고혈압제인 bisoprolol hemifumarate, metoprolol tartrate, penbutolol sulfate는 lactose monohydrate와 상호작용이 있는 것으로 나타났다.

이러한 결과는 DSC를 이용한 열분석이 주약과 첨가제의 배합성을 연구하는 데 매우 유용한 방법이라 것을 제시해 주었다.

감사의 말씀

본 연구는 1999년도 덕성여자대학교 약학연구소의 연구비 지원으로 이루어졌으며, 이에 감사드립니다.

문헌

- 1) M.A. Holgado, M. Fernandez-Arevalo, J.M. Gines, I. Caraballo and A.M. Rabasco, Compatibility study between carteolol hydrochloride and tablet excipients using differential scanning calorimetry and hot stage microscopy, *Pharmazie*, **50**, 195-198 (1995).
- 2) P. Mura, A. Manderioli, G. Bramanti, S. Furlanetto and S. Pinzauti, Utilization of differential scanning calorimetry as a screening technique to determine the compatibility of ketoprofen with excipients, *Int. J. Pharm.*, **119**, 71-79 (1995).
- 3) W.H. Wu, T.F. Chin and J.L. Lach, Interaction of isoniazid with magnesium oxide and lactose, *J. Pharm. Sci.*, **59**, 1234-1242 (1970).
- 4) E. Napke, Excipients, adverse drug reactions and patients' rights, *Can. Med. Assoc. J.*, **151**, 529-533 (1994).
- 5) J. Hajdu, G. Adams and H.K. Lee, Preformulation study of pelrinone hydrochloride, *J. Pharm. Sci.*, **77**, 921-925 (1988).
- 6) M. Morita, T. Hosokami, T. Konno, K. Kinuno, E. Mafune and N. Takasugi, Preliminary preformulation studies of a 2-(3,4-Dimethoxyphenyl) ethylamine derivative for oral administration at an exploratory stage of new drug development, *Chem. Pharm. Bull.*, **43**, 476-482 (1995).
- 7) P.V. Mroso, A. Li Wan Po and W.J. Irwin, Solid-state stability of aspirin in the presence of excipients : kinetic interpretation, modeling and prediction, *J. Pharm. Sci.*, **71**, 1096-1101 (1982).
- 8) B.R. Goldspiel, Pharmaceutical issues : preparation, administration, stability, and compatibility with other medications, *The Annals of Pharmacotherapy*, **28**, S23-S26 (1994).
- 9) A. LI Wan Po and P.V. Mroso, Drug-drug incompatibility in the solid state : kinetic interpretation, modeling and prediction, *Int. J. Pharm.*, **18**, 287-298 (1984).
- 10) J.K. Guillory, S.C. Hwang and J.L. Lach, Interactions between pharmaceutical compounds by thermal methods, *J. Pharm. Sci.*, **58**, 301-308 (1969).
- 11) D. Giron-Forest, Ch. Coldbronn and P. Piechon, Thermal analysis methods for pharmacopoeial materials, *Journal of Pharmaceutical & Biomedical Analysis*, **7**, 1421-1433 (1989).
- 12) M.J. Hardy, Drug-excipient compatibility prediction by DSC, *Anal. Proc.*, 556-557 (1982).
- 13) J. Kerc, S. Srcic, U. Urleb, A. Kanalec, B. Kofler and J. Smid-Korbar, Compatibility study between acetylcysteine and some commonly used tablet excipients, *J. Pharm. Pharmacol.*, **44**, 515-518 (1992).
- 14) S.A. Botha and A.P. Lotter, Compatibility study between atenolol and tablet excipients using differential scanning calorimetry, *Drug Devel. Ind. Pharm.*, **16**, 1945-1954 (1989).
- 15) H.H. El-Shattawy, G.E. Peck and D.O. Kildsig, Aspartame-direct compression excipients : preformulation stability screening using differential scanning calorimetry, *Drug Devel. Ind. Pharm.*, **7**, 605-619 (1981).
- 16) H.H. El-Shattawy, D.O. Kildsig and G.E. Peck, Differential scanning calorimetry of aspartame-mannitol mixture, *Drug Devel. Ind. Pharm.*, **8**, 429-443 (1982).
- 17) H.H. El-Shattawy, D.O. Kildsig and G.E. Peck, Differential scanning calorimetry of ampicillin-dextrose mixture, *Drug Devel. Ind. Pharm.*, **8**, 739-749 (1982).
- 18) E.C. Signoretti, A. Dell'Utri, A. De Salvo and L. Donini, Compatibility study between clenbuterol and tablet excipients using differential scanning calorimetry, *Drug Devel. Ind. Pharm.*, **12**, 603-620 (1986).
- 19) S.A. Botha and A.P. Lotter, Compatibility study between ketoprofen and tablet excipients using differential scanning calorimetry, *Drug Devel. Ind. Pharm.*, **15**, 415-426 (1989).
- 20) R.J. Pranker, S.M. Ahmed, Physicochemical interactions of praziquantel, oxamniquine and tablet excipients, *J. Pharm. Pharmacol.*, **44**, 259-261 (1992).