

## PERBEDAAN METODE PEMBUATAN OBAT DENGAN SISTEM DISPERSI PADAT : *REVIEW* ARTIKEL

Yulina Saragih, Iyan Sofian

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran  
Jl. Raya Bandung Sumedang Km.21 Jatinangor 45363  
Telp. 022 7996200, Fax 022 779 6200  
e-mail:[yulinasaragih1@gmail.com](mailto:yulinasaragih1@gmail.com)

### ABSTRAK

Bioavailabilitas dari suatu obat merupakan faktor penting dalam mempengaruhi kelarutan suatu obat yang rendah, kelarutan obat ini juga yang akan mempengaruhi kecepatan absorpsi dari suatu obat didalam tubuh. Oleh karena itu dalam pengembangan formulasi suatu obat untuk meningkatkan laju disolusi, bioavailabilitas serta kelarutan yang rendah dapat menggunakan dispersi padat dengan metode preparasinya adalah metode peleburan atau fusi, metode penguapan pelarut, metode *supercritical anti-solvent precipitation (SAS)*, dan metode *kneading*. Metode penentuan tipe dispersi padat dengan menggunakan metode penetapan pola difraksi sinar x, analisis spektroskopi FTIR, analisis thermal dengan *Differential Scanning Calorimetry*, dan penetapan laju disolusi.

Kata Kunci : Bioavailabilitas, Kelarutan, Matriks, Dispersi Padat

### ABSTRACT

*Bioavailability of a drug is an important factor in influencing the low solubility of the drug, solubility also will affect the speed of absorption of a drug in the body. Therefore, in the development of a formulation of a drug to increase the dissolution rate, bioavailability and low solubility can use solid dispersions by the method of preparation it is a method of melting or fusion, solvent evaporation method, the method of supercritical anti-solvent precipitation (SAS), and a method of kneading. The method of determining the type of solid dispersion by using a determination method of x-ray diffraction pattern, FTIR spectroscopic analysis, thermal analysis by Differential Scanning Calorimetry, and the determination of the rate of dissolution.*

*Keywords: Bioavailability, solubility, Matrix, Solid Dispersion*

### PENDAHULUAN

Bioavailabilitas dari suatu obat merupakan faktor penting dalam mempengaruhi kelarutan suatu obat yang rendah, kelarutan obat ini juga yang akan mempengaruhi kecepatan absorpsi dari suatu obat didalam tubuh.[1] Daya absorpsi yang rendah didalam tubuh dapat disebabkan oleh laju disolusi rendah yang dimiliki suatu obat,

disolusi rendah ini juga merupakan akibat dari bioavailabilitas yang rendah juga [2]. Oleh karena itu dalam pengembangan formulasi suatu obat untuk meningkatkan laju disolusi, bioavailabilitas serta kelarutan yang rendah dapat dilakukan dengan memperkecil atau mengurangi ukuran partikel yang dapat memperbesar luas permukaan sehingga dapat meningkatkan daya larut suatu obat.

[1]. Banyak metode yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat, salah satunya adalah dengan menggunakan metode dispersi padat. Dispersi padat merupakan metode yang menggunakan suatu polimer pembawa, dimana zat aktif dari obat terdispersi pada polimer dalam keadaan padat. Obat yang memiliki kelarutan rendah apabila didispersikan kedalam suatu polimer yang mudah larut akan menghasilkan ukuran partikel lebih kecil yang dapat meningkatkan kelarutannya [3]. Secara klinis, cara terbaik pemberian obat adalah obat mencapai onset yang cepat, hal ini biasanya dilakukan dengan pemberian secara iv (intravena), namun obat mencapai onset yang cepat tidak selalu diperlukan, keadaan seperti ini diperlukan hanya pada saat kondisi kritis. Secara umum pemberian obat yang paling umum dan mudah dilakukan adalah secara peroral, namun peroral ini juga memiliki beberapa masalah yaitu beberapa obat pemberian secara oral memiliki bioavailabilitas dan kelarutan yang rendah, sehingga dibuat strategi untuk mengatasi masalah ini adalah pembentukan prodrug [4], Kompleksasi [5], mikrokapsulasi [6], penggunaan surfaktan, lemak, mikronisasi, pembentukan garam, nanopartikel, siklodekstrin dan dispersi padat.[7-10] Namun dari semua strategi ini yang paling menjanjikan adalah dengan menggunakan

metode dispersi padat karena mudah dari segi persiapan optimasi dan reproduksibilitas.[3,11-14].

#### DEFINISI DISPERSI PADAT

Sekiguchi dan Obi, pertama kali memanfaatkan dispersi padat untuk meningkatkan kelarutan dan absorpsi obat secara peroral yang memiliki kelarutan buruk atau kecil didalam air, menurut mereka pembentukan campuran bahan aktif obat yang kelarutannya buruk dalam air dengan pembawa yang mudah larut dalam air dapat memperbaiki kelarutan dan absorpsi obat [3] Produk yang terbentuk dengan mengubah kombinasi pembawa obat yang cair menjadi keadaan padat [15] Teknik dispersi padat telah digunakan secara luas untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi suatu obat yang memiliki daya melarut rendah.[13] Apabila obat dikonversi ke bentuk amorf dan bentuk yang satu sistem dengan polimer hal ini dapat diklasifikasikan sebagai solusi padat, sedangkan apabila obat didispersikan sebagai mikrokristalin yaitu membentuk sistem dua fasa biasanya disebut sebagai dispersi padat [16,17]

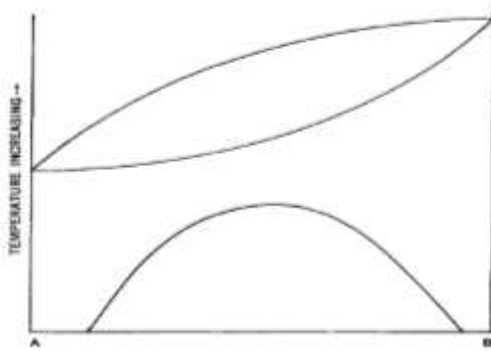
#### KLASIFIKASI SISTEM DISPERSI PADAT

[3] dalam review artikel mereka, dispersi padat diklasifikasikan kedalam enam kategori berdasarkan mekanisme kecepatan pelepasan zat aktif.

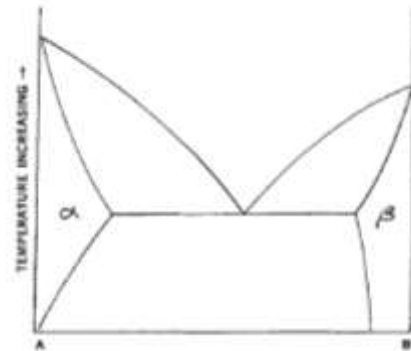
**Tabel 1. Tipe dari dispersi padat generasi pertama [18]**

Tipe dispersi padat	Matriks	Obat	Keterangan	No fase
I. Pencampuran Eutektik	Kristal	Obat dalam bentuk Kristal terdispersi dalam matriksnya.	Tipe persiapan dispersi padat yang pertama sekali	2
II. Pengendapan Amorf pada Matriks kristalin	Kristal	Obat dalam bentuk amorf terdispersi didalam matriks	Jarang ditemui	2
III. Larutan padat	Kristal	Obat berukuran molekul	Terlarut sempurna	1

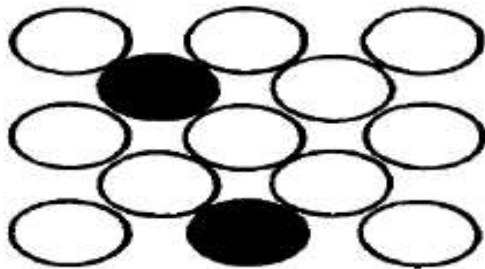
Larutan padat kontiniu			besar tersdispersi keseluruhan didalam matriks	dengan komposisi,namun tanpa dipersiapkan	
Larutan padat diskontiniu	Kristal		Obat berukuran molekul besar tersdispersi keseluruhan didalam matriks	Sebagian larut, terbentuk dua fase,obat tersdispersi secara molecular	2
Larutan padat substitusi	Kristal		Obat berukuran molekul besar tersdispersi keseluruhan didalam matriks	Molekuler obat (Zat terlarut) hilang sebesar 15% dari diameter matriks(pelarut). Dalam kasus obat dan matriks yang tersubstitusi bisa kontiniu atau diskontiniu. yaitu dapat terbentuk dua fasa atau tedispersi secara molecular.	1 atau 2
Tipe dispersi padat	Matriks	Obat		Keterangan	No fase
Larutan padat berisi cairan	Kristal		Obat berukuran molekul besar tersdispersi keseluruhan didalam matriks	Zat terlarut obat berkurang 59% dari diameter matriks (pelarut). Biasayanya kemampuan bercampur secara sempurna terbatas. Contoh : obat dalam cairan heliks PEG	2
IV. Suspensi media kaca	Amorf		Obat dalam bentuk Kristal tersdispersi dalam matriks nya	Partikel pada fasa tersdispersi tergantung pada tingkat pendinginan atau penguapan. Diperoleh setelah kristalisasi obat dalam matriks amorf	2
V. Suspensi media kaca	Amorf		Obat dalam bentuk amorf tersdispersi didalam matriks	Partikel dari fasa tersdispersi tergantung besarnya tingkat pendinginan atau penguapan.	2
VI. Larutan media kaca	Amorf		Obat dalam bentuk Kristal tersdispersi dalam matriks nya	Membutuhkan pelarutan padat sempurna, pembentukan kompleks atau pendinginan cepat, penguapan selama persiapan. Contoh : PVP	1



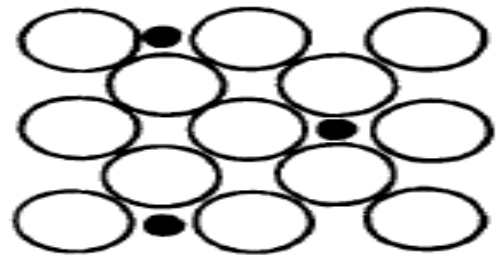
Tipe diagram fase larutan padat kontinu dari sistem biner, A dan B menunjukkan hubungan antara kelarutan yang rendah pada suhu yang rendah juga.



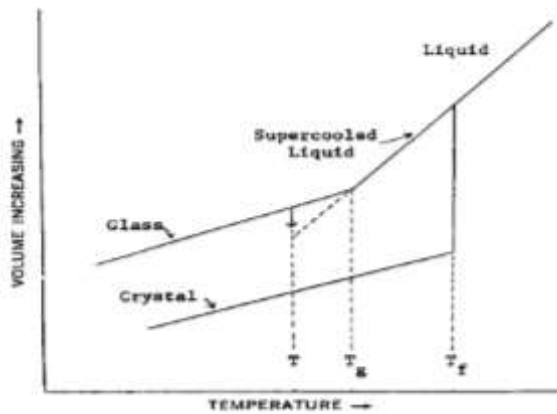
Tipe diagram fase larutan padat diskontinu dari sistem biner, A dan B,  $\alpha$  dan  $\beta$  adalah daerah pembentukan larutan padat.



menunjukkan pembentukan larutan padat substitusi. Lingkaran hitam menunjukkan atom atau molekul yang terlarut, sementara lingkaran terbuka (putih) menunjukkan atom atau molekul pelarut.



menunjukkan pembentukan larutan padat interstitial. Lingkaran hitam menunjukkan atom atau molekul yang terlarut, sementara lingkaran terbuka (putih) menunjukkan atom atau molekul pelarut.



Hubungan Volume dengan suhu antara suspensi media kaca, media cair, dan suspensi padat.

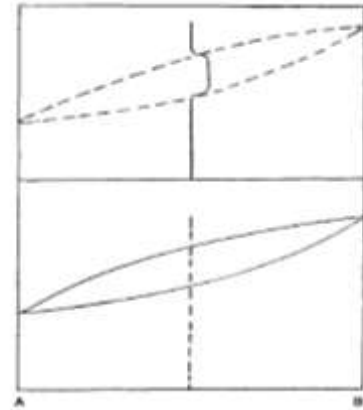


Diagram metode DTA thermal dari larutan kontinu

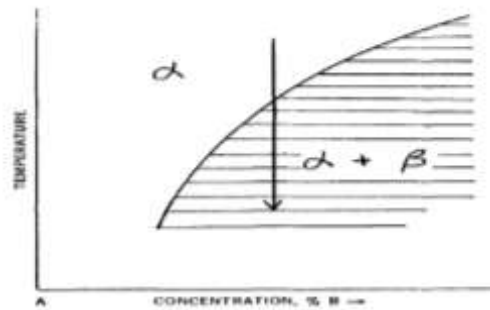


Diagram hubungan pengendapan. Pengendapan fase padat,  $\beta$ , dan larutan padat terhadap suhu (yang ditunjukkan tanda panah)

Tabel 2. Perbedaan jenis polimer yang digunakan generasi kedua

Type polimer	Polimer	Sumber
Polimer sintetis penuh	Polivinilpirolidon (Povidon)	[17, 19-32]
	Polietilenglikol	[3,15,31,32-42]
	Polimetakrilat	[43-48]
Polimer produk alam (turunan selulosa dan turunan pati)	Hidroksipropil metilselulosa	[49-54]
	Etilselulosa	[51,55-57]
	Hidroksipropil-selulosa	[58-61]
	Siklodextrin	[41,62-55]

Pada generasi ketiga sistem dispersi padat disusun dengan menggunakan pembawa yang memiliki aktivitas dipermukaan atau memiliki sifat sebagai pengemulsi. Dispersi padat ini berisi surfaktan sebagai pembawa, campuran polimer amorf dan surfaktan. Contoh pembawa pada generasi ketiga dispersi padat adalah inulin [19], *inutec* SP1 [45] *compritol* 888 ATO [66], gelucir 44/14 [67-69], poloxamer 188 [17,70], poloxamer 407 [71,72], Campuran polisorbitat 80 dan PEG [73], HPMC-Polioksietilen terhidrogenasi minyak jarak dan HPMC poloxamer [49], HPMC-PEG [74,75]. Dispersi padat generasi ketiga ini dimaksudkan untuk mencapai tingkat bioavailabilitas yang tinggi dari obat yang memiliki kelarutan yang buruk dan menstabilkan dispersi padat atau menghindari rekristalisasi.[76]. Menurut [13] beberapa pembawa yang biasanya digunakan dalam penyusunan dispersi padat yaitu Polietilenglikol, hidroksi propil selulosa, gelatin kolagen, urea, gula, tween 80, produk hidrolisis kolagen, pentaeritritol, fosfolipid, kitosan, sorbitol, polivinilpirolidon, polivinil alkohol, crospovidone, polvinilpyrrolidone-polivinilasetat kopolimer, carboxy methylethyl cellulose, hidrokso propil metil selulosa phthalate, poliakrilat dan polimetakrilat, Emulsifiers termasuk sodium lauryl sulfat, alkali-surfaktan, dodecylsulphate, garam empedu dan turunannya, kolesterol dan berbagai ester kolesterol, dan asam organik.

#### **KEUNTUNGAN SISTEM DISPERSI PADAT**

[76] mengidentifikasi keuntungan dari dispersi padat yaitu :

1. Hasil dari dispersi padat adalah mengurangi ukuran partikel, meningkatkan luas permukaan, dan meningkatkan laju disolusi sehingga

menghasilkan produk yang memiliki Bioavailabilitas yang tinggi.

2. Dapat meningkatkan kemampuan adhesi selama proses produksi dispersi padat, peningkatan kemampuan keterbasahan dibantu dengan pembawa yang digunakan dalam dispersi padat.
3. Partikel pada dispersi padat memiliki porositas yang tinggi, sehingga akan mempercepat profil pelepasan obat. Peningkatan porositas ini tergantung pada sifat pembawa yang digunakan dalam dispersi padat.
4. Obat dalam dispersi padat dapat ditingkatkan kelarutannya

#### **KERUGIAN SISTEM DISPERSI PADAT**

Menurut [77], beberapa masalah dalam pengaplikasian sistem dispersi padat yang melibatkan dari metode persiapan, reproduksibilitas sifat fisikokimia, perumusan ke bentuk sediaan, skala up dalam proses manufaktur dan sifat fisika kimia obat yang berhubungan dengan stabilitas obat. Dispersi padat tidak digunakan secara luas pada produk komersial karena masalah kristalisasi bentuk amorf selama proses pengolahan (secara mekanik) atau penyimpanan (suhu dan batas kelembapan).[23,68,76,78]. Kelembapan mungkin dapat meningkatkan mobilitas obat dan mempromosikan kristalisasi obat sehingga dapat menghambat stabilitas dalam penyimpanan obat-obatan berbentuk amorf [78-79]. Proses pemisahan fase pada produk yang dikonversi menjadi bentuk Kristal selama proses penyimpanan dapat mengakibatkan penurunan kelarutan dan laju disolusi. [76,80].

#### **METODE**

Dalam *review* ini menggunakan berbagai jurnal penelitian yang telah didokumentasikan dan telah di *publish* baik secara nasional maupun internasional dari 10

tahun terakhir ini, mengenai berbagai macam metode yang digunakan dalam sistem dispersi padat untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas dari suatu obat. (2006-2016). Jurnal penelitian diutakan jurnal internasional yang telah terakreditasi. Pencarian data yang digunakan adalah memasukkan kata kunci yang relevan dengan jurnal yang diinginkan kemudian memasukkannya rentang tahun dari 2006-2016, dan sebagian besar mensitasi dari beberapa jurnal yang diinginkan. Jumlah studi yang digunakan dalam *review* jurnal ini sebanyak 25 jurnal.

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### METODE PREPARASI DISPERSI PADAT

Terdapat dua metode dalam mempersiapkan disperse padat, yaitu metode mencair (peleburan) dan metode penguapan pelarut. [18,76 ].

#### 1. Metode Peleburan

Metode peleburan atau metode Fusi dari dispersi padat dilakukan untuk mempercepat pelepasan obat. Metode peleburan ini dipakai pada penelitian pembuatan disperse padat Ketopren PEG 4000, dengan perbandingan ketopren dan PEG yaitu 2:1, 1:1, 1:2, 1:3, dan 1:4. Zat dengan perbandingan ini dicampur dan dilebur diatas penangas air hingga semua zat melebur dan tercampur merata. Setelah campuran melebur merata dibekukan pada suhu kamar dan disimpan pada alat desikator yang mengandung silica gel selama 21 hari. Setelah campuran beku, campuran diayak dengan ayakan mesh 60 (250  $\mu$ m). selanjutnya dilakukan uji disolusi dan uji perolehan kembali dari setiap masing masing serbuk. Penambahan natrium lauril sulfat sebesar 2% dengan perbandingan komposisi pada Ketopren dan PEG memiliki disolusi yang baik. [81]. Namun metode ini memiliki

kelemahan yaitu banyak obat-obatan atau zat aktif obat mungkin dapat terurai atau menguap pada saat proses fusi atau suhu tinggi contohnya asam suksinat yang digunakan sebagai pembawa Gri88fulvin [21] cukup stabil namun mungkin sebagian dapat terurai oleh dehidrasi mendekati titik lelehnya, permasalahan ini dapat diatasi dengan pemanasan dilakukan dalam wadah tertutup.[3] Untuk mengatasi kelemahan metode ini dibuat modifikasi yaitu dengan tahap ekstruksi panas [56,82] tahap Meltrex ® [83,84,], *injection molding* [85], Meleleh aglomerasi [86-88], *hot-spin* melebur [89-91].

#### 2. Metode Penguapan Pelarutan

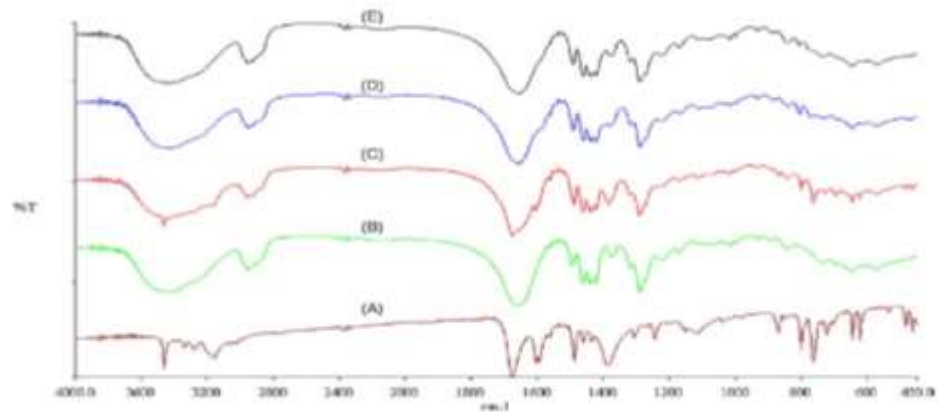
Metode penguapan pelarut merupakan cara sederhana dalam mempersiapkan disperse padat, yaitu dengan melarutkan zat aktif obat dengan pembawa kedalam pelarut yang mudah menguap. [92]. Metode penguapan pelarutan dapat meningkatkan kelarutan Glyburide dengan dispersi padat melalui teknik liofilisasi. Glyburide dan pembawa ditimbang kemudian dilarutkan dalam jumlah tertentu kloroform didalam labu ukur, kemudian diuapkan di rotary evaporator. Kemudian dispersi padat PEG 4000, PEG 6000 dan Campuran keduanya dipindahkan ke dalam wadah dan dibiarkan kering di suhu kamar. Dengan perbandingan Gliburide PEG 6000 (1:1), PEG 4000: PEG 6000 (1:1), PEG 4000: Glyburide (0,1:10). Dengan menggunakan metode ini dapat meningkatkan kelarutan dari Glyburide yang sukar larut dalam air sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas dari Glyburide. [93]. Metode pelarutan ini juga digunakan pada formulasi sediaan Tacrolimus, dengan tiga polimer larut air yang berbeda yaitu PEG 6000, PVP, dan HPMC. Ketiga polimer ini digunakan sebagai pembawa SDF (Formulasi Dispersi Padat). 5 g

tacrolimus dan 5g dari masing masing polimer yang larut dalam air ditimbang kemudian dilarutkan dalam campuran 50 ml etanol dan 25 ml diklorometana. Kemudian pelarut campuran ini diuapkan dengan menggunakan vakum 40 °C, berdasarkan studi stabilitas menunjukkan bahwa dengan metode pelarutan menggunakan polimer HPMC dapat meningkatkan kelarutan dari tacrolimus. [94]

### 3. Metode *supercritical anti-solvent precipitation (SAS)*

Metode ini digunakan dalam peningkatan sifat fisikokimia dari zat aktif Felodipin dalam sistem dispersi padat, dengan menggunakan matriks *HPMC*

(*Hydroxypropylmethyl cellulose*), hasil yang diperoleh bahwa metode ini mampu meningkatkan kelarutan dari felodipin yang mempunyai daya larut buruk dalam air, dan meningkatkan laju disolusi dari felodipin bila dibandingkan dengan metode pelarutan konvensional, metode ini jauh lebih baik karena menunjukkan hasil yang signifikan baik. [49]. Selain ini dalam penelitian [95] menggunakan metode ini juga dengan menggunakan matriks PVP K30, hasil yang diperoleh adalah bahwa metode dengan matriks PVP K30 ini dapat meningkatkan kelarutan dan stabilitas dari Karbamazepin. Hasil keduanya dapat dilihat sebagai berikut.



A : hasil FTIR Karbamazepin saja

B : PVP K30

C :Pencampuran kimia Karbamazepin dengan PVP k30

D : Karbamazepin dan PVP K30 dengan Rotavapor

E : Karbamazepin dan PVP K30 dengan metode Superkritikal (*SCP*)

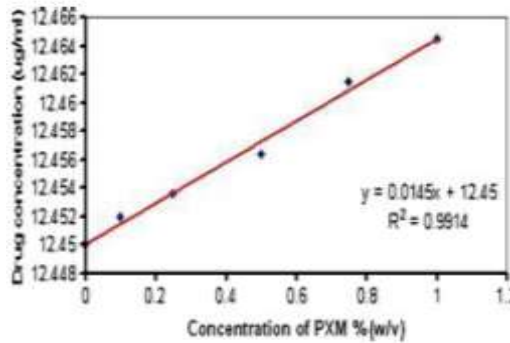
Hasil ini menunjukkan bahwa dengan metode superkritikal ini memberikan nilai FTIR yang bagus dibanding metode yang lainnya. [95].

### 4. Metode *Kneading*

Metode ini digunakan dalam penelitian meningkatkan laju disolusi Meloxicam yang

memiliki kelarutan rendah didalam air, dengan menggunakan poloxamer 188 menunjukkan hasil yang baik yaitu mampu meningkatkan laju disolusi Meloxicam dengan menggunakan metode *Kneading*. [96].



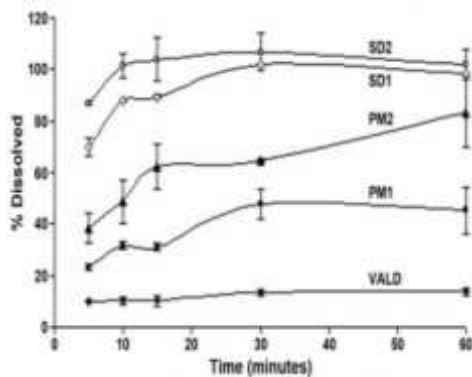


Pengaruh peningkatan konsentrasi poloxamer 188 mampu meningkatkan disolusi dari meloxicam [96]

Dalam penelitian [97], dengan menggunakan metode ini dapat meningkatkan laju disolusi valdecoxib dengan menggunakan matriks PVP K30 dengan variasi sistem biner.

Persen kelarutan dari valdecoxib dalam variasi sistem biner, menunjukkan kelarutan yang meningkat dengan variasi sistem biner.

Kelebihan dan kekurangan dari masing-masing metode ini adalah sebagai berikut :



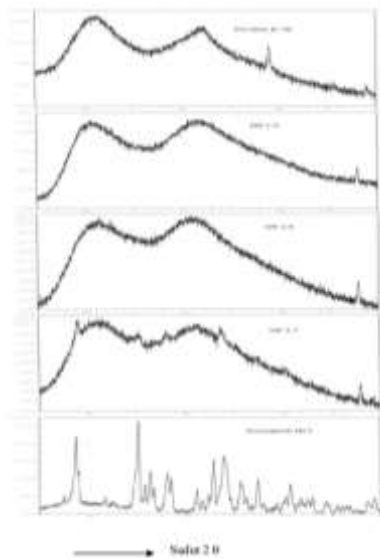
Dari keempat metode ini masing-masing mempunyai kelebihan dan kekurangannya, untuk memilih salah satu dari metode ini harus memperhatikan sifat fisikokimia dari zat aktif suatu obat, apakah zat aktif tersebut tahan terhadap panas, tekanan, dan lain sebagainya. Namun keempat metode ini dengan matriks yang sesuai mampu meningkatkan laju disolusi dan kelarutan dari suatu obat yang memiliki bioavailabilitas dan kelarutan yang rendah.

NO	METODE	KELEBIHAN	KEKURANGAN
1.	Metode Peleburan atau Fusi	Metode ini lebih sederhana dan ekonomis	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metode ini hanya dapat digunakan untuk obat dan pembawa yang bersifat kompatibel dan bercampur dengan baik pada suhu tinggi atau suhu pemanasan.</li> <li>- Kemungkinan dapat terjadi proses pemisahan fase selama proses pendinginan sehingga terbentuk Kristal dimana seharusnya dalam proses pendinginan dispersi padat menghasilkan bentuk amorf.</li> <li>- Obat dan pembawa yang tidak tahan terhadap suhu tinggi akan terurai selama proses peleburan.</li> </ul>
2.	Metode Pelarutan	Metode ini dengan suhu yang diperlukan mampu mencegah terurainya obat maupun pembawa dengan suhu relative rendah pada penguapan pelarut organik.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Metode ini harus menggunakan dosis rendah</li> <li>- Apabila obat dan pembawa memiliki perbedaan kepolaran yang berbeda sulit untuk dijadikan larutan walaupun bisa ditangani dengan menambahkan <i>solubilizers</i> atau surfaktan namun terkadang jumlahnya sering terurai.</li> </ul>
3	Metode Superkritikal Cairan	Metode ini tidak toksik dan mahal	- Bergantung pada formulasi dan parameter proses

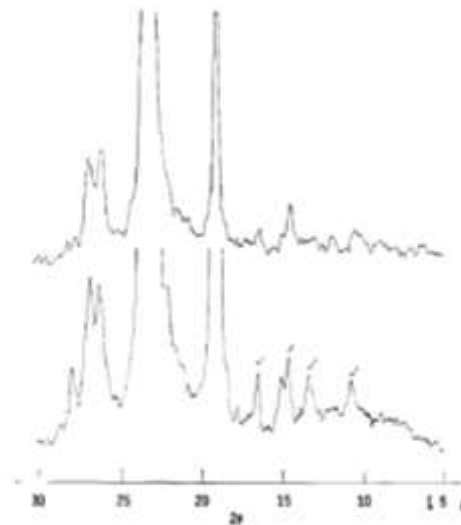
[71].

## METODE MENENTUKAN TIPE SISTEM DISPERSI PADAT

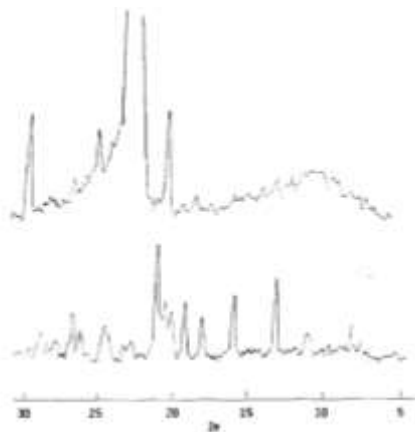
### 1. Metode Penetapan pola difraksi Sinar X



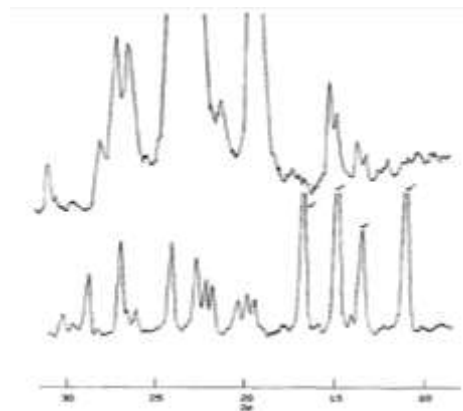
Difraktogram sinar X Povidon K-30, dispersi padat (DP) 1:9 ; 2:8 ; 3:7 dan isoxsuprini HCl [98]



Difraktogram sinar X dispersi padat dari 5% gri88fulvin-95Z Polietilen glikol 6000, spectrum atas sampel tidak bubuk, yang bawah sampel bubuk. [3]

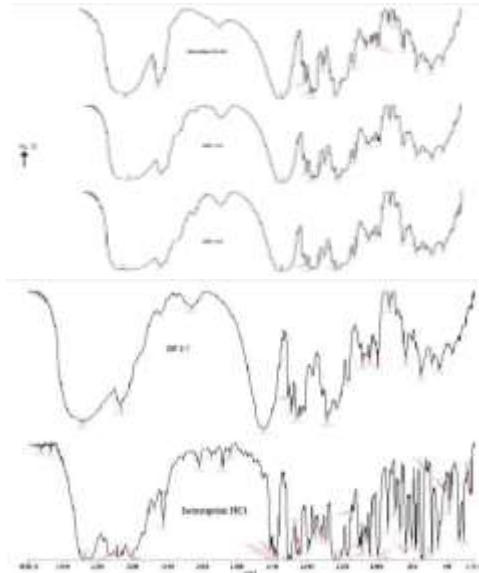


Difraktogram sinar X dispersi padat bagian bawah Kolramfenikol dan bagian atas urea murni



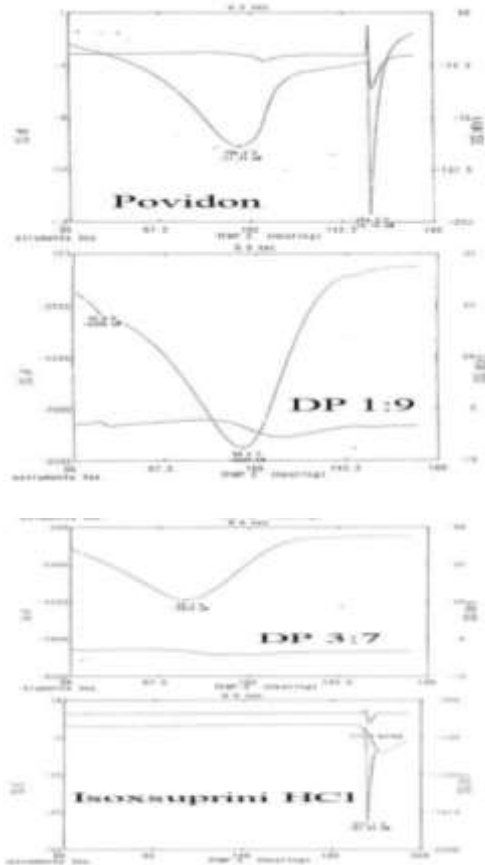
Difraktogram sinar X dispersi padat bagian atas gri88fdvin saja dan bagian bawah bubuk PEG 6000

2. Metode Analisis Spektroskopi FTIR



Spektrum serapan FTIR Povidon K-30, dispersi padat (DP) 1:9 ; 2:8 ; 3:7 dan isoxsuprini HCl

3. Metode analisis Thermal dengan *Differential Scanning Calorimetry*



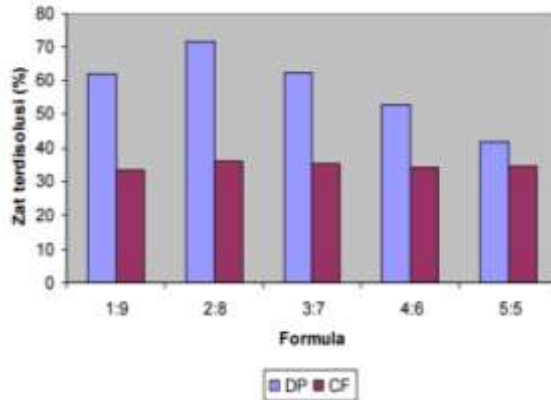
Thermogram DSC Povidon K-30, dispersi



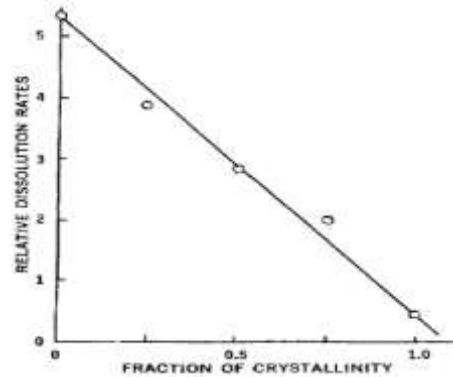
Thermograms DTA khas yang sesuai dengan hipotesis

padat (DP) 1:9 ; 2:8 ; 3:7 dan isoxsuprini HCl sistem biner

#### 4. Metode penentuan Disolusi



Grafik uji disolusi dispersi padat dan campuran fisik pada menit ke 45



laju disolusi terhadap derajat kristalinitas indornethaciiz di indometasin-polietilen glikol 6000

[98] dan [3]

### KESIMPULAN

Sistem dispersi padat dapat digunakan sebagai solusi dalam meningkatkan bioavailabilitas dan kelarutan dari suatu obat yang memiliki daya larut kecil, dengan menggunakan matriks atau pembawa yang sesuai, metode preparasi sistem dispersi padat yang sesuai serta metode penentuan tipe dispersi padat yang diinginkan.

### DAFTAR PUSTAKA

- Varshosaz J., et al., (2008). Dissolution enhancement of gliclazide using in situ micronization by solvent change method. *Powder Tech.* 187: 222-300.
- Shargel, L., & Andrew B.C.YU. (2005). *Biofarmasetika dan Farmakoterapi Terapan* Surabaya: Airlangga Press.
- Chiou, W.L., Riegelman, S., (1971). Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *J. Pharm. Sci.* 60, 1281-1302.
- Murtha J.L., Ando H.Y.(1994). Synthesis of the cholesteryl ester prodrugs cholesteryl ibuprofen and cholesteryl flufenamate and their formulation into phospholipid microemulsions. *J Pharm Sci.*; 83: 1222-1228.
- Ghorab M.K., Adeyeye M.C. (2001) Enhancement of ibuprofen dissolution via wet granulation with beta-cyclodextrin. *Pharm Dev Technol.* 6(3): 305-314.
- Adeyeye C.M., Price J.C. (1994). Development and evaluation of sustained-release ibuprofen- wax microspheres-II. In vitro dissolution studies. *Pharm Res.* 11(4): 575-579.
- Shakhtshneider T.P., Vasilchenko M.A., Politov A.A., Boldyrev V.V. (1996) The preparation of solid disperse systems of ibuprofen-polyethylene glycol. *Int J Pharm.* 130: 25-32.
- Craig D.Q.M. The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers. *Int J Pharm.* 2002; 231(2): 131-144.
- Gao P., Morozowich W. Development of supersaturatable selfemulsifying drug delivery system formulations for improving the oral absorption of poorly soluble drugs. *Expert Opin Drug Deliv.* 2006; 3(1): 97-110.
- Tang J., Sun J., He Z.G. Self-emulsifying drug delivery systems: strategy for improving oral delivery of poorly soluble drugs. *Current Drug Therapy.* 2007; 2(1): 85-93.
- Ford J.L. The current status of solid dispersions. *Pharm Acta Helv.* 1986; 61:69-88.
- FDA. Waiver of in vivo Bioavailability and Bioequivalence Studies for Immediate-Release Solid Oral Dosage Forms based on a Biopharmaceutics Classification System. 2000. Available at:<http://www.fda.gov/downoads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm070246.pdf> [Accessed on: June 2, 2016].
- Leuner, C., Dressman, J., 2000. Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 50,47-60.
- Uddin R., Saffoon N., Huda N.H., Jhanker Y.M. Effect of Water Soluble Polymers on Dissolution Enhancement of Ibuprofen Solid Dispersion Prepared by Fusion Method. *Stamford Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2010; 3(1): 63-67

15. Corrigan, O.I. Retardation of polymeric carrier dissolution by dispersed drugs: factors influencing the dissolution of solid dispersions containing polyethylene glycols. *Drug Dev Ind Pharm.* 1986; 12(11-13): 1777-1793.
16. Goldberg A.H., Gibaldi M., Kanig, J.L. Increasing dissolution rates and gastrointestinal absorption of drugs via solid solutions and eutectic mixtures. I-theoretical considerations and discussion of the literature. *J Pharm Sci.* 1965; 54:1145-1148.
17. Chokshi R.J., Zia H., Sandhu H.K., Shah N.H., Malick W.A. Improving the Dissolution Rate of Poorly Water Soluble Drug by Solid Dispersion and Solid Solution—Pros and Cons. *Drug Delivery.* 2007; 14(1): 33-45.
18. Dhirendra K., Lewis S., Udupa N., Atin K. Solid Dispersions: A Review. *Pak J Pharm Sci.* 2009; 22 (2): 234-246.
19. van Drooge D.J., Hinrichs W.L., Visser M.R., Frijlink H.W. Characterization of the molecular distribution of drugs in glassy solid dispersions at the nano-meter scale, using differential scanning calorimetry and gravimetric water vapour sorption techniques. *Int J Pharm.* 2006a; 310(1-2): 220-229.
20. Simonelli A.P., Mehta S.C., Higuchi W.I. Dissolution rates of high energy polyvinylpyrrolidone (PVP)-sulfathiazole coprecipitates. *J Pharm Sci.* 1969; 58: 538-549
21. Karavas E., Ktistis G., Xenakis A., Georgarakis E. Effect of hydrogen bonding interactions on the release mechanism of felodipine from nanodispersions with polyvinylpyrrolidone. *Eur J Pharm Biopharm.* 2006; 63(2): 103-114.
22. van Drooge D.J., Braeckmans K., Hinrichs W.L.J., Reniant K., de Smedt S.C., Frijlink H.W. Characterization of the Mode of Incorporation of Lipophilic Compounds in Solid Dispersions at the Nanoscale Using Fluorescence Resonance Energy Transfer (FRET). *Macromol Rapid Commun.* 2006b; 27(14): 1149-1155.
23. Pokharkar V.B., Mandpe L.P., Padamwar M.P., Ambike A.A., Mahadik K.R., Paradkar A. Development, characterization and stabilization of amorphous form of a low Tg drug. *Powder Technol.* 2006; 167(1): 20-25.
24. Hasegawa S., Hamaura T., Furuyama N., Kusai A., Yonemochi E., Terada K. Effects of water content in physical mixture and heating temperature on crystallinity of troglitazone-PVP K30 solid dispersions prepared by closed melting method. *Int J Pharm.* 2005; 302(1-2): 103-112.
25. Lloyd G.R., Craig D.Q., Smith A. A calorimetric investigation into the interaction between paracetamol and polyethylene glycol 4000 in physical mixes and solid dispersions. *Eur J Pharm Biopharm.* 1999; 48(1): 59-65.
26. Yoshihashi Y., Iijima H., Yonemochi E., Terada K. Estimation of physical stability of amorphous solid dispersion using differential scanning calorimetry. *J Therm Anal Calorim.* 2006; 85(3): 689-692.
27. Newa M., Bhandari K.H., Lee D.X., Sung J.H., Kim J.A., Yoo B.K. et al. Enhanced Dissolution of Ibuprofen Using Solid Dispersion with Polyethylene Glycol 20000. *Drug Dev Ind Pharm.* 2008a; 34(10): 1013-1021.
28. Ito A., Watanabe T., Yada S., Hamaura T., Nakagami H., Higashi K. et al. Prediction of recrystallization behavior of troglitazone/polyvinylpyrrolidone solid dispersion by solid-state NMR. *Int J Pharm.* 2010; 383(1-2): 18-23.
29. Kubo Y., Yagi N., Sekikawa H. Stability of Probuconol Polyvinylpyrrolidone Solid Dispersion Systems. *YAKUGAKU ZASSHI.* 2011; 131: 629-634.
30. Kaewnopparat N., Kaewnopparat S., Jangwang A., Maneenaun D., Chuchome T., Panichayupakaranant P. Increased Solubility, Dissolution and Physicochemical Studies of Curcumin-Polyvinylpyrrolidone K-30 Solid Dispersions. *World Academy of Science, Engineering and Technology.* 2009; 55:229-234
31. Papegeorgiou G.Z., Bikiaris D., Kanaze F.I., Karavas E., Stergiou A., Georgarakis E. Tailoring the Release Rates of Fluconazole Using Solid Dispersions in Polymer Blends. *Drug Dev Ind Pharm.* 2008; 34(3): 336-346.
32. Shinde V.R., Shelake M.R., Shetty S.S., Chavan-Patil A.B., Porel Y.V., Late S.G. Enhanced solubility and dissolution rate of lamotrigine by inclusion complexation and solid dispersion technique. *J Pharm Pharmacol.* 2008; 60(9): 1121-1129.
33. Guyot M., Fawaz F., Bildet J., Bonini F., Laguery A. -M. Physicochemical characterization and dissolution of norfloxacin/cyclodextrin inclusion compounds and PEG solid dispersions. *Int J Pharm.* 1995; 123(1): 53-63.
34. Yao W.-W., Bai T.-C., Sun J.-P, Zhu C.-W., Hu J., Zhang H.-L. Thermodynamic properties for the system of silybin and poly(ethylene glycol) 6000. *Thermochim Acta.* 2005; 437(1-2): 17-20.
35. Chiou W.L., Riegelman S. Preparation and Dissolution Characteristics of Several Fast-Release Solid Dispersions of Griseofulvin. *J Pharm Sci.* 1969; 58(12): 1505-1510.
36. Newa M., Bhandari K.H., Lee D.X., Sung J.H., Kim J.A., Yoo B.K. et al. Enhanced Dissolution of Ibuprofen Using Solid Dispersion with Polyethylene Glycol 20000. *Drug Dev Ind Pharm.* 2008a; 34(10): 1013-1021.
37. Yao R., Liu L., Deng S., Ren W. Preparation of Carboxymethylchitosan Nanoparticles with Acid-Sensitive Bond Based on Solid Dispersion of 10-Hydroxycamptothecin. *ISRN Pharmaceutics.* 2011; Article ID 624704. Available at: <http://www.isrn.com/journals/pharmaceutics/2011/624704/> [Accessed on: May 31, 2016].
38. Khoo S.-M., Porter C.J.H., Charman W.N. The formulation of Halofantrine as either non-solubilising PEG 6000 or solubilising lipid based solid dispersions: Physical stability and absolute bioavailability assessment. *Int J Pharm.* 2000; 205(1-2): 65-78
39. Dhumal R.S., Biradar S.V., Aher S., Paradkar A.R. Cefuroxime axetil solid dispersion with polyglycolized glycerides for improved stability and bioavailability. *J Pharm Pharmacol.* 2009; 61(6): 743-751.
40. Newa M., Bhandari K.H., Li D.X., Kim J.O., Yoo D.S., Kim J.-A. et al. Preparation and Evaluation of Immediate Release Ibuprofen Solid Dispersions Using Polyethylene Glycol 4000. *Biol Pharm Bull.* 2008b; 31(5): 939-945.
41. Preetham A.C., Satish C.S. Formulation of a Poorly Water-Soluble Drug Sirolimus in

- Solid Dispersions to Improve Dissolution. Journal of Dispersion Science and Technology. 2011; 32(6): 778-783.
42. Ceballos A., Cirri M., Maestrelli F., Corti G., Mura P. Influence of formulation and process variables on in vitro release of theophylline from directly-compressed Eudragit matrix tablets. *IL Farmaco*. 2005; 60(11-12): 913-918.
  43. Huang J., Wigent R.J., Bentzley C.M., Schwartz J.B. Nifedipine solid dispersion in microparticles of ammonio methacrylate copolymer and ethylcellulose binary blend for controlled drug delivery: Effect of drug loading on release kinetics. *Int J Pharm*. 2006; 319(1-2): 44-54.
  44. Nollenberger K., Gryczke A., Morita T., Ishii T. Using Polymers to Enhance Solubility of Poorly Soluble Drugs. *Pharmaceutical Technology*. 2009. Available at: <http://pharmtech.findpharma.com/pharmtech/Ingredients/Using-Polymersto-Enhance-Solubility-of-Poorly-Sol/ArticleStandard/Article/detail/590452> [Accessed on: June 5, 2016].
  45. Goddeeris C., Willems T., Houthoofd K., Martens J.A., Van den Mooter G. Dissolution enhancement of the anti-HIV drug UC 781 by formulation in a ternary solid dispersion with TPGS 1000 and Eudragit E100. *Eur J Pharm Biopharm*. 2008; 70(3): 861-868.
  46. Wiranidchabong C., Tucker I.G., Rades T., Kulvanich P. Miscibility and interactions between 17 $\beta$ -estradiol and Eudragit $\text{®}$  RS in solid dispersion. *J Pharm Sci*. 2008; 97(11): 4879-4888.
  47. Sriamornsak P., Kontong S., Weerapol Y., Nunthanid J., Sunghongjeen S., Limmatvapirat S. Manufacture of Ternary Solid Dispersions Composed of Nifedipine, Eudragit $\text{®}$  E and Adsorbent. *Advanced Materials Research*. 2011; 317-319: 185-188.
  48. Sahoo J., Murthy P. N., Biswal S., Manik. Formulation of Sustained-Release Dosage Form of Verapamil Hydrochloride by Solid Dispersion Technique Using Eudragit RLPO or Kollidon $\text{®}$  SR. *AAPS PharmSciTech*. 2009; 10(1): 27-33.
  49. Won D.H., Kim M.S., Lee S., Park J.S., Hwang S.J. Improved physicochemical characteristics of felodipine solid dispersion particles by supercritical anti-solvent precipitation process. *Int J Pharm*. 2005; 301(1-2): 199-208.
  50. Konno H., Taylor L.S. Influence of different polymers on the crystallization tendency of molecularly dispersed amorphous felodipine. *J Pharm Sci*. 2006; 95(12): 2692-2705.
  51. Ohara T., Kitamura S., Kitagawa T., Terada K. Dissolution mechanism of poorly water-soluble drug from extended release solid dispersion system with ethylcellulose and hydroxypropylmethylcellulose. *Int J Pharm*. 2005; 302(1-2): 95-102.
  52. Engers D., Teng J., Jimenez-Novoa J., Gent P., Hossack S., Campbell C. et al. A solid-state approach to enable early development compounds: Selection and animal bioavailability studies of an itraconazole amorphous solid dispersion. *J Pharm Sci*. 2010; 99(9): 3901-3922.
  53. Dobarina N.B., Mashru R.C., Badhan A.C., Thakkar A.R. A Novel Intravaginal Delivery System for Itraconazole: In Vitro and In Vivo Evaluation. *Curr Drug Deliv*. 2009; 6(2): 151-158.
  54. Bikiaris D., Papageorgiou G.Z., Stergiou A., Pavlidou E., Karavas E., Kanaze F. et al. Physicochemical studies on solid dispersions of poorly water-soluble drugs: Evaluation of capabilities and limitations of thermal analysis techniques. *Thermochimica Acta*. 2005; 439(1-2): 58-67.
  55. Desai J., Alexander K., Riga A. Characterization of polymeric dispersions of dimenhydrinate in ethyl cellulose for controlled release. *Int J Pharm*. 2006; 308(1-2): 115-123.
  56. Verreck G., Decorte A., Heymans K., Adriaensens J., Cleeren D., Jacobs A. et al. The effect of pressurized carbon dioxide as a temporary plasticizer and foaming agent on the hot stage extrusion process and extrudate properties of solid dispersions of itraconazole with PVP-VA 64. *Eur J Pharm Sci*. 2005; 26(3-4): 349-358.
  57. Ying L., Jiang C., Meihua H., Xueying Y., Xiangtao W. Preparation and in Vitro Release Evaluation of Isoniazid Solid Dispersion. *Chinese Journal of Modern Applied Pharmacy*. 2011. Issue 02. Abstract available at: <http://en.cnki.com.cn/Article/en/CJFDTOTALXDYD201102015.htm> [Accessed on: May 31, 2016].
  58. Tanaka N., Imai K., Okimoto K., Ueda S., Tokunaga Y., Ibuki R., et al. Development of novel sustained-release system, disintegrationcontrolled matrix tablet (DCMT) with solid dispersion granules of nilvadipine (II): In vivo evaluation. *J Contr Release*. 2006; 112(1): 51-56.
  59. Tanaka N., Imai K., Okimoto K., Ueda S., Tokunaga Y., Ohike A. et al. Development of novel sustained-release system, disintegrationcontrolled matrix tablet (DCMT) with solid dispersion granules of nilvadipine. *J Contr Release*. 2005; 108 (2-3): 386-395.
  60. Tiwari G., Tiwari R., Srivastava B., Rai A.K. Development and optimization of multi-unit solid dispersion systems of poorly water soluble drug. *Research J Pharm and Tech*. 2008; 1(4): 444-449
  61. Park Y.-J., Ryu D.-S., Li D.X., Quan Q.Z., Oh D.H., Kim J.O. et al. Physicochemical characterization of tacrolimus-loaded solid dispersion with sodium carboxymethyl cellulose and sodium lauryl sulfate. *Arch Pharm Res*. 2009; 32(6): 893-898.
  62. García-Zubiri I.X., González-Gaitano G., Isasi J.R. Thermal stability of solid dispersions of naphthalene derivatives with [beta]-cyclodextrin and [beta]-cyclodextrin polymers. *Thermochim Acta*. 2006; 444(1): 57-64.
  63. Rodier E., Lochard H., Sauceau M., Letourneau J.J., Freiss B., Fages J. A three step supercritical process to improve the dissolution rate of Eflucimibe. *Eur J Pharm Sci*. 2005; 26(2): 184-193.
  64. Rahman Z., Zidan A.S., Khan M.A. Risperidone solid dispersion for orally disintegrating tablet: Its formulation design and non-destructive methods of evaluation. *Int J Pharm*. 2010; 400(1-2): 49-58.
  65. Srinarong P., Faber J.H., Visser M.R., Hinrichs W.L.J., Frijlink H.W. Strongly enhanced dissolution rate of fenofibrate solid dispersion tablets by incorporation of superdisintegrants. *Eur J Pharm Biopharm*. 2009; 73(1): 154-161.
  66. Li F.Q., Hu J.H., Deng J.X., Su H., Xu S., Liu J.Y. In vitro controlled release of sodium ferulate from Compritol 888 ATO-based matrix tablets. *Int J Pharm*. 2006; 324(2): 152-157.
  67. Karataş A., Yüksel N., Baykara T. Improved solubility and dissolution rate of piroxicam using gelucire 44/14 and labrasol. *Farmaco*. 2005; 60(9): 777-782.
  68. Chauhan B., Shimpi S., Paradkar A. Preparation and evaluation of glibenclamide- polyglycolized

- glycerides solid dispersions with silicon dioxide by spray drying technique. *Eur J Pharm Sci.* 2005; 26(2): 219–230.
69. Karataş A., Yüksel N., Baykara T. Improved solubility and dissolution rate of piroxicam using gelucire 44/14 and labrasol. *Farmaco.*2005; 60(9): 777–782.
  70. Tran H.T., Park J.B., Hong K.H., Choi H.G., Han H.K., Lee J. et al. Preparation and characterization of pH-independent sustained release tablet containing solid dispersion granules of a poorly water-soluble drug. *Int J Pharm.* 2011; 415(1-2):838.
  71. Majerik V., Charbit G., Badens E., Horváth G., Szokonya L., Bosc N. et al. Bioavailability enhancement of an active substance by supercritical antisolvent precipitation. *J Supercrit Fluids.* 2007; 40(1): 101–110.
  72. Newa M., Bhandari K.H., Oh D.H., Kim Y.R., Sung J.H., Kim J.O. et al. Enhanced dissolution of ibuprofen using solid dispersion with poloxamer 407. *Arch Pharm Res.* 2008c; 31(11): 1497–1507.
  73. Dannenfelser R.M., He H., Joshi Y., Bateman S., Serajuddin A.T. Development of clinical dosage forms for a poorly water soluble drug I: Application of polyethylene glycol-polysorbate 80 solid dispersion carrier system. *J Pharm Sci.* 2004; 93(5): 1165–1175.
  74. Mesnukul A., Yodkhum K., Phaechamud T. Solid Dispersion Matrix Tablet Comprising Indomethacin- PEG-HPMC Fabricated with Fusion and Mold Technique. *Indian J Pharm Sci.* 2009; 71(4): 413–420.
  75. Janssens S., Denivelle S., Rombaut P., Van den Mooter G. Influence of polyethylene glycol chain length on compatibility and release characteristics of ternary solid dispersions of itraconazole in polyethyleneglycol/hydroxypropylmethylcellulose 2910 E5 blends. *Eur J Pharm Sci.*2008; 35(3): 203–210.
  76. Vasconcelos T., Sarmento B., Costa P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discov Today.* 2007; 12 (23/24): 1068-1075.
  77. Serajuddin A.T.M. Solid Dispersion of Poorly Water-Soluble Drugs: Early Promises, Subsequent Problems, and Recent Breakthroughs. *J Pharm Sci.* 1999; 88(10): 1058-1066.
  78. Vasanthavada M., Tong W.Q., Joshi Y., Kislalioglu M.S. Phase behavior of amorphous molecular dispersions I: Determination of the degree and mechanism of solid solubility. *Pharm Res.* 2004; 21(9): 1598–1606.
  79. Johari G.P., Kim S., Shanker R.M. Dielectric studies of molecular motions in amorphous solid and ultraviscous acetaminophen. *J Pharm Sci.* 2005; 94(10): 2207–2223.
  80. Wang X., Michael A., Van den Mooter G. Solid state characteristics of ternary solid dispersions composed of PVP VA64, Myrj 52 and itraconazole. *Int J Pharm.* 2005; 303(1-2): 54–61.
  81. Alatas, F., Nuroño, S., Asyarie, S., 2006. Pengaruh konsentrasi PEG 4000 terhadap laju disolusi ketoprofen dalam sistem dispersi padat ketoprofen-PEG 4000. *Dalam Maj. Farm. Indones. Fak. Farm. UJAY Dan ITB Hlm* 57–62.
  82. Henrist D., Lefebvre R.A., Remon J.P. Bioavailability of starch based hot stage extrusion formulations. *Int J Pharm.* 1999; 187(2):185-91.
  83. Roth W., Setnik B., Zietsch M., Burst A., Breitenbach J., Sellers E. et al. Ethanol effects on drug release from Verapamil Meltrex®, an innovative melt extruded formulation. *Int J Pharm.* 2009; 368(1-2): 72-75.
  84. Breitenbach J., Lewis J. (2003). Two concepts, one technology: controlled release and solid dispersion with meltrex. In: Rathbone M.J., Hadgraft J., Roberts M.S. (Ed.) *Modified Release Drug Delivery Technology* (pp. 125–134). USA: Marcel Dekker
  85. Wacker S., Soliva M., Speiser P. Injection molding as a suitable process for manufacturing solid dispersions or solutions, *Industrie.* 1991; 53: 853-856.
  86. Johansen A., Schaefer T., Kristensen H.G. Evaluation of melt agglomeration properties of polyethylene glycols using a mixer torque rheometer. *Int J Pharm.* 1999; 183(2):155-64.
  87. Gupta M.K., Tseng Y.C., Goldman D., Bogner R.H. Hydrogen bonding with adsorbent during storage governs drug dissolution from solid-dispersion granules. *Pharm Res.* 2002; 19(11): 1663–1672.
  88. Seo A., Holm P., Kristensen H.G., Schaefer T. The preparation of agglomerates containing solid dispersions of diazepam by melt agglomeration in a high shear mixer. *Int J Pharm.* 2003; 259(1-2): 161–171.
  89. Dittgen M., Fricke S., Gerecke H., Osterwald H. Hot spin mixing: a new technology to manufacture solid dispersions- part 1: testosterone. *Pharmazie.* 1995a; 50: 225- 226.
  90. Dittgen M., Fricke S., Gerecke H., Osterwald H. Hot spin mixing: a new technology to manufacture solid dispersions- part 3: progesterone. *Pharmazie.* 1995c; 50: 507- 508.
  91. Dittgen M., GraËser T., Kaufmann G., Gerecke H., Osterwald H., Oettel M. Hot spin mixing: a new technology to manufacture solid dispersions- part 2: dienogest. *Pharmazie.* 1995b; 50: 50- 51.
  92. Tachibana T., Nakamura A. A method for preparing an aqueous colloidal dispersion of organic polymers by using water-soluble polyvinylpyrrolidone. *Colloid & Polymer Science.* 1965; 203(2):130-133.
  93. Betageri, G.V., Makarla, K.R. 1995, Enhancement of Dissolution of Glyburide by Solid Dispersion and Lyophilization Techniques. *Int. J. Pharm.* 126: 155-160
  94. Yamashita, K., Nakate, T., Okimoto, K., Ohike, A., Tokunaga, Y., Ibuki, R., Higaki, K., Kimura, T., 2003. Establishment of new preparation method for solid dispersion formulation of tacrolimus. *Int. J. Pharm.* 267, 79–91.
  95. Sethia, S., Squillante, E., 2004. Solid dispersion of carbamazepine in PVP K30 by conventional solvent evaporation and supercritical methods. *Int. J. Pharm.* 272, 1– 10.
  96. Ghareeb, M.M., Abdulasool, A.A., Hussein, A.A., Noordin, M.I., 2009. Kneading technique for preparation of binary solid dispersion of meloxicam with poloxamer 188. *Aaps Pharmscitech* 10, 1206–1215.
  97. Modi, A., Tayade, P., 2006. Enhancement of dissolution profile by solid dispersion (kneading) technique. *AAPS Pharmscitech* 7, E87–E92.
  98. Taslim, T., Halim, A., Suardi, M., 2010. STUDI SISTEM DISPERSI PADAT ISOXSUPRINE HCL POVIDON K-30. *J. Sains Dan Teknol. Farm.* 15