

REVIEW: STRATEGI PENGEMBANGAN OBAT BERDASARKAN SISTEM KLASIFIKASI BIOFARMASETIKA

Renata Vania, Taofik Rusdiana

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang KM 21 Jatinangor 45363
rerenatavn@gmail.com

Diserahkan 09/07/2019, diterima 01/08/2019

ABSTRAK

Beberapa obat dengan profil kelarutan dalam air yang rendah dapat dimodifikasi oleh berbagai teknologi yang saat ini telah banyak sekali diterapkan. Hal ini dilakukan untuk mengembangkan obat-obat tersebut menjadi lebih baik dalam kelarutan dan bioavailabilitasnya. Nanokristal, nanopartikel, dispersi solid dan semisolid, nanosuspensi, garam ko-amorf, mikronisasi, *polymer brush*, *nanoconfinement*, sintesis kimia, liquisolid, pengeringan suspensi, nanoenkapsulasi, dan nanoemulsi merupakan beberapa contoh teknologi yang digunakan untuk memenuhi tujuan tersebut. Artikel kali ini membahas berbagai macam teknologi beserta contoh dari obat-obat yang biasa digunakan agar kelarutannya menjadi lebih meningkat dibandingkan dengan sebelumnya. Oleh karena itu, efek terapi yang dimiliki oleh masing-masing obat juga akan ikut meningkat. Penerapan teknologi-teknologi tersebut di dalam beberapa formulasi terkadang timbul sebuah ketidakstabilan, sehingga zat aktif obat perlu dikombinasikan dengan zat penstabilnya yang tepat.

Kata Kunci: obat, kelarutan, bioavailabilitas, disolusi, teknologi

ABSTRACT

Some drugs with low water solubility profiles can be modified by a variety of technologies that are now widely applied. This is done to develop these drugs to be better in their solubility and bioavailability. Nanocrystal, nanoparticles, solid and semisolid dispersions, nanosuspension, co-amorphous salts, micronization, polymer brushes, nanoconfinement, chemical synthesis, liquisolid, suspension drying, nanoencapsulation, and nanoemulsion are just a few examples of technologies used to meet these objectives. This article discusses various types of technology along with examples of commonly used drugs so that their solubility is increased compared to before. Therefore, the therapeutic effects of each drug will also increase. The application of these technologies in some formulations sometimes arises instability, so that the active ingredient of the drug needs to be combined with the right stabilizer.

Keywords: drugs, solubility, bioavailability, dissolution, technology

PENDAHULUAN

Dalam dunia farmasi, seringkali para ahli memiliki permasalahan yang cukup sulit dalam menyusun suatu formulasi obat, hal ini disebabkan oleh beberapa zat aktif memiliki kelarutan dalam air yang rendah, sehingga mempengaruhi disolusi dan ketersediaan hayati atau bioavailabilitas oral, serta efektivitas terapeutik suatu obat. Beberapa pengembangan obat, bahkan hingga saat ini telah banyak sekali teknologi atau metode-

metode baru yang digunakan sebagai strategi untuk mengatasi permasalahan tersebut.

Profil farmakokinetik yang kurang baik dan bioavailabilitas yang rendah dari banyak obat dikaitkan dengan kelarutan dalam air yang rendah, dan merupakan tantangan utama dalam dunia pengembangan obat (Pathak and Raghuvanshi, 2015). Sebanyak 46% dari semua zat aktif farmasi yang ada memiliki kelarutan dalam air yang buruk, tingkat absorpsi oral, dan disolusi yang

terbatas. Oleh karena itu, zat-zat aktif tersebut termasuk ke dalam kelas II dari sistem klasifikasi biofarmasi atau *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) (Kanaui *et al.*, 2015).

Sistem klasifikasi biofarmasi sendiri telah melalui revisi yang saat ini dikenal sebagai sistem klasifikasi pengembangan atau *Development Classification System* (DCS). Sistem ini membagi obat BCS kelas II menjadi IIA dan IIB. Kelas IIA dikategorikan memiliki laju disolusi terbatas, dimana partikel obat tidak dapat larut dalam waktu yang diperlukan untuk melewati tempat penyerapannya. Sedangkan Kelas IIB memiliki kelarutan terbatas, dimana di saluran pencernaan terdapat volume cairan yang tidak memadai untuk melarutkan dosis obat yang diberikan (Butler and Jennifer, 2015).

Beberapa teknologi yang telah banyak digunakan untuk meningkatkan profil kelarutan obat tersebut ialah teknologi nano. Teknologi nano yang banyak sekali digunakan dan akan terus berkembang, diantaranya nanokristal, nanopartikel, nanosuspensi, *nanoconfinement*, nanoenkapsulasi, dan nanoemulsi. Selain itu, dispersi solid dan dispersi semisolid juga merupakan salah satu metode yang paling banyak digunakan hingga saat ini. Beberapa contoh teknologi dan contoh obat yang dikembangkan profil kelarutannya telah ditinjau dari beberapa jurnal penelitian dan dirangkum dalam artikel tinjauan ini.

METODE

Metode yang digunakan berupa pencarian, pemilihan, dan pengumpulan sumber data primer. Alat yang digunakan

adalah pencarian secara online dengan bahan dasar data dari beberapa jurnal internasional yang didapatkan dari situs jurnal internasional Elsevier. Pencarian jurnal dengan cara memasukkan kata kunci “Biopharmaceutical Classification System”, tipe artikel yang dipilih dalam bentuk artikel penelitian atau jurnal penelitian, dilanjutkan dengan melakukan pilihan penyortiran pencarian berdasarkan tanggal dimaksudkan agar didapatkan jurnal penelitian yang terbaru.

Pemilihan jurnal berdasarkan abstrak setiap jurnal penelitian yang memiliki abstrak relevan dengan teknologi atau metode untuk meningkatkan kelarutan obat yang rendah dalam air, kemudian dilakukan pengumpulan jurnal dengan proses pengunduhan secara online. Selanjutnya, dilakukan peninjauan terhadap semua jurnal penelitian yang dipilih dengan tepat dan benar.

HASIL

Obat-obat dengan profil kelarutan dalam air yang rendah dapat dimodifikasi melalui beberapa teknologi, diantaranya dibuat dalam bentuk nanokristal, nanopartikel, dispersi solid dan semisolid, nanosuspensi, garam ko-amorf, mikronisasi, *polymer brush*, *nanoconfinement*, sintesis kimia, liquisolid, suspensi kering, nanoenkapsulasi, dan nanoemulsi.

Nanokristal

Nanokristal digunakan untuk memungkinkan disolusi obat yang lebih baik. Nanokristal dapat disiapkan dengan pengendapan nano berdasarkan metode netralisasi asam basa. Ketebalan dan

kandungan obat yang seragam, disintegrasi cepat, dan kinerja disolusi obat dapat menjadi lebih baik. Selain itu, nanokristal juga dapat meningkatkan bioavailabilitas oral obat (Song *et al.*, 2018).

Selain itu, ada metode *top-down* adalah salah satu metode nanokristal yang menggunakan penggilingan berenergi tinggi. Kelebihan dari metode ini, yaitu memiliki waktu yang singkat dan sederhana dalam proses produksinya. Namun, terdapat energi bebas tambahan dari permukaan baru yang dihasilkan oleh penggilingan tersebut, yang perlu dikompensasi untuk menghindari ketidakstabilan. Hal ini dapat diatasi dengan penggunaan zat penstabil, contohnya nanokristal obat dapat dikombinasikan dengan povacoat (turunan polivinil alkohol) dan polisorbitat 80.

Penggilingan energi tinggi memungkinkan pengurangan ukuran hingga ke rentang ukuran nano (100-200 nm). Nanokristal memiliki peningkatan yang signifikan dalam kelarutan saturasi dibandingkan dengan bahan baku aslinya hingga beberapa kali lipat (Compri *et al.*, 2019).

Nanopartikel

Nanopartikel dapat dibentuk secara in situ dengan menggunakan tambahan antisolven dan metode bottom up pada suhu 25°C. Stabilisasi sistem nanopartikel tergantung pada tiga faktor, yaitu struktur kimia zat aktif, jalur kristalisasi, dan rasio supersaturasi teoritis. Mekanisme kristalisasi bergantung pada zat aktif, tipe penstabil dengan konsentrasinya. Polietilen glikol, polietilen glikol metil eter, dan polietilen glikol dimetil eter, dengan berat

molekul 2000 dalton biasa digunakan sebagai penstabil.

Dispersi solid

Dispersi solid terdiri dari dua atau lebih bahan berbeda, pada umumnya eksipien hidrofilik sebagai pembawa dan model obat dalam bentuk hidrofobik. Obat yang terdispersi dapat dalam bentuk amorf atau kristalin dalam pembawa. Obat berbentuk kristal yang diubah menjadi bentuk amorf memiliki laju disolusi dan kelarutan dalam air yang meningkat karena energi antarmolekul yang lebih tinggi, juga mobilitas molekul lebih diperoleh dibandingkan dalam bentuk kristal (Guan *et al.*, 2018).

Namun, dispersi solid amorf terkadang memiliki stabilitas yang buruk. Hal itu disebabkan obat berbentuk amorf memiliki kecenderungan tinggi untuk rekristalisasi dalam waktu yang relevan, sehingga mengarah ke peningkatan ukuran partikel dan menyebabkan menurunnya laju disolusi.

Oleh karena itu, dispersi solid perlu pembawa yang juga dapat menjaga stabilitas obat dalam jangka panjang. Sifat pembawa yang dapat mempengaruhi karakteristik dispersi solid dan penerapan sistem yang terbentuk, diantaranya massa molar, panjang rantai, hidrofilisitas, dan karakter ion atau konsentrasi (Szafraniec *et al.*, 2018).

Dispersi semisolid

Dispersi semisolid dapat menggunakan metode sistem biner dengan pembawa yang hidrofilik dalam kapsul gelatin keras untuk meningkatkan kelarutan, laju disolusi, dan

bioavailabilitas. Salah satu contoh pembawa yang dapat meningkatkan kelarutan dengan tajam adalah Gelucire 44/14® dan Gelucire 50/130®. Formulasi disperse semisolid dengan Gelucire® memiliki bioavailabilitas yang meningkat dan berkorelasi dengan laju disolusi *in vitro* yang juga meningkat secara relatif (Shaker, 2018).

Nanopartikel

Nanopartikel dengan polimer yang dimuat secara elektro dengan suatu obat tertentu dapat meningkatkan kelarutannya dan bioavailabilitas beberapa kali lipat dengan tidak ada interaksi antara polimer dan obat. Nanopartikel tersebut memiliki morfologi yang halus dan distribusi ukuran yang seragam. Nanopartikel yang diselidiki secara elektro menunjukkan morfologi yang halus dengan distribusi ukuran yang seragam.

Penyemprot elektro adalah metode untuk menghasilkan lapisan pelapis pada struktur 3-D. Diterapkan untuk meningkatkan kelarutan, laju disolusi, dan bioavailabilitas oral dari obat dengan kelarutan dalam air yang buruk (Varshosaz *et al.*, 2018).

Selain itu, nanopartikel dapat dikembangkan dengan menggunakan metode penguapan pelarut, kemudian beberapa hal harus dikarakterisasi diantaranya ukuran, muatan, efisiensi penjeratan, viskositas nanosuspensi, dan luas permukaan partikel. Nanopartikel dalam media memiliki tingkat pelepasan obat berdasarkan komposisi polimernya. Nanopartikel yang diformulasikan dapat dikatakan aman, terlebih memiliki peningkatan disolusi dua kali lipat berbanding

lurus dengan aktivitas terapinya (Hari *et al.*, 2016).

Nanosuspensi

Nanosuspensi dari obat yang tidak larut merupakan dispersi kolid berskala nano yang memiliki pemuatan obat yang sangat tinggi dibandingkan dengan teknologi nano lainnya. Nanosuspensi dengan menggunakan penstabil dan metode presipitasi antisolven dapat meningkatkan penyerapan oral dan efek terapeutik obat. Nano dengan diameter sekitar 110 nm dan pemuatan obat hingga 50% memiliki interaksi yang kuat antara penstabil dan partikel obat dalam bentuk nanosuspensi. Nanosuspensi juga memiliki bioavailabilitas oral yang lebih besar dibandingkan obat biasa (Ye *et al.*, 2017).

Garam ko-amorf

Garam ko-amorf memiliki stabilitas kondisi solid dan disolusi obat amorf yang meningkat apabila dikombinasikan dengan salah satu larutan asam amino. Sebelumnya, metode ini mengharuskan penggunaan pelarut organik atau peningkat disolusi lainnya. Garam ko-amorf obat dapat dikombinasikan bersama asam amino dengan metode semprot kering (Ojarinta *et al.*, 2017).

Metode lain untuk menyiapkan garam ko-amorf, diantaranya penguapan pelarut, penggilingan, dan lain-lain. Pemilihan metode yang tepat sangat penting untuk memastikan kualitas produk akhir. Penguapan pelarut merupakan metode yang banyak digunakan untuk pembuatan sistem ko-amorf, namun terkadang cukup sulit dalam memilih pelarut

yang secara umum dapat digunakan oleh kedua obat. Selain itu, sistem ko-amorf dan obat tertentu yang larut dalam air dapat dikembangkan dengan metode penggilingan kriogenik (Moinuddin *et al.*, 2017).

Mikronisasi

Metode dengan penggilingan terdiri dari dua jenis, yaitu penggilingan basah dan penggilingan kering. Metode penggilingan basah membutuhkan proses paska atau setelah produksi. Sedangkan, penggilingan kering memiliki beberapa keuntungan, diantaranya tidak adanya pembekuan, stabilitas kimia yang lebih baik, dan pemrosesan zat aktif yang mudah ke dalam bentuk sediaan yang lebih sesuai, namun aglomerasi dan peningkatan suhu dapat terjadi.

Campuran biner atau terner yang terdiri atas obat, polimer, dan surfaktan yang disiapkan dengan metode penggilingan kering memiliki potensi besar dalam meningkatkan laju disolusi obat *in vitro*, dan bioavailabilitas oral dari obat memiliki kelarutan dalam air yang rendah (Jia *et al.*, 2017).

Polymer brush

Polymer brush merupakan sistem pengiriman obat yang ditujukan untuk meningkatkan disolusi dan stabilitas fisik obat memiliki kelarutan dalam air yang buruk. *Polymer brush* disintesis melalui interaksi elektrostatik menggunakan metode modifikasi fisik dengan anionic dan fiber sebagai substrat, serta kationik sebagai pengubah. Obat dengan kelarutan yang rendah ketika dimasukkan ke dalam *polymer brush* menghasilkan

peningkatan disolusi yang lebih baik terjadi di saat obat mulai dirilis dari anionic tersebut (Cao *et al.*, 2017).

Nanoconfinement

Nanoconfinement sama halnya dengan nanoisolasi atau nanenkapsulasi merupakan teknologi ukuran nano yang menyelimuti suatu obat tertentu. Laju disolusi, supersaturasi, dan stabilitas fisikokimia obat dapat ditingkatkan dengan memasukkan obat ke dalam silika mesopori (SBA-150) melalui pengeringan ko-semprot. Selain itu, akan didapat amorfisasi obat dengan peningkatan disolusi serta pelepasan lebih dari 95% dalam 30 menit (Letchmanan *et al.*, 2017).

Sintesis kimia

Obat dengan kelarutan dalam air yang rendah dapat diatasi dengan menggunakan beberapa metode, salah satunya sintesis garam. Garam dapat meningkatkan kelarutan termodinamik obat. Kelarutan garam dipengaruhi oleh sifat mediumnya (Groo *et al.*, 2017).

Garam secara umum lebih larut daripada senyawa induknya, metode baru obat dapat dimodifikasi dalam bentuk supramolekul baru, dengan garam nitrat (Diniz *et al.*, 2017).

Selain itu obat dengan kelarutan dalam air yang rendah, dapat juga dikombinasikan dengan molekul dasar yang memiliki beberapa situs ikatan hidrogen, sehingga molekul ini merupakan target potensial untuk pembentukan suatu garam. Molekul dasar tersebut diantaranya 2-metilimidazol dan di-2-piridilamin. Kombinasi dua garam ini disiapkan dengan penggilingan berbantuan

cair, yang merupakan cara umum untuk pembentukan beberapa garam (Zhang and Lei, 2017).

Liquisolid

Dalam meningkatkan profil disolusi suatu obat, salah satu metode yang dapat digunakan, yaitu pengemulsi diri obat yang dimasukkan ke sistem teknologi liquisolid dalam bentuk tablet. Formulasi pengemulsi diri dimulai dari melarutkan obat dalam berbeda solven, seperti PEG300, kemudian juga dapat menggunakan berbeda surfaktan seperti tween 80, minyak wijen, atau minyak parafin. Selanjutnya, terjadi proses adsorpsi serbuk pada serbuk eksipien, sehingga menghasilkan serbuk pengemulsi diri-liquisolid (El-sayyad *et al.*, 2017).

Suspensi kering

Metode sederhana dan mudah lainnya dalam meningkatkan laju disolusi obat berdasarkan penurunan ukuran partikel dan peningkatan keterbasahan serbuk, yaitu menggunakan penggilingan koloid. Obat yang dihasilkan dari penggilingan koloid perlu dilanjutkan ke dua tahap berbeda, yaitu penyemprot kering dan pembekuan kering.

Peningkatan laju disolusi obat dapat dikombinasikan dengan menggunakan polimer natrium lauril sulfat dan hidroksi propil selulosa atau hidroksi propil metil selulosa di kedua serbuk hasil penyemprotan kering dan pembekuan kering (Hoffmeister *et al.*, 2016).

Nanoenkapsulasi

Nanoenkapsulasi obat salah satunya dapat dikombinasikan zat peningkat kelarutan, yaitu isolat protein kedelai menggunakan metode penguapan putar yang sederhana. Partikel yang dimuat dalam obat dapat berdiameter 100 nm dengan muatan yang negatif. Nanoenkapsulasi obat dengan zat peningkat kelarutan (nanokompleks) berada dalam bentuk amorf dengan kelarutan obat dua kali lebih tinggi, juga dengan disolusi obat yang meningkat secara signifikan (Pujara *et al.*, 2016).

Nanoemulsi

Metode yang dilakukan untuk mengatasi obat dengan kelarutan dalam air yang rendah, diantaranya formulasi nanoemulsi yang secara efisien dilakukan dengan mentranspos proses emulsifikasi spontan. Nanoemulsi memiliki stabilitas yang baik dalam semua media, terutama dalam sifat granulometrik, potensial zeta, dan efisiensi enkapsulasi. Integritas bentuk nanoemulsi dan kelarutannya dapat dipertahankan dalam media biomimetik (Groo *et al.*, 2017).

Tabel 1. Teknologi, metode, dan obat yang dikembangkan kelarutannya berdasarkan sistem klasifikasi biofarmasetika

Teknologi	Metode	Contoh obat	Sumber
Nanokristal	Penggilingan energi tinggi Netralisasi asam basa	Asam orotat Meloksikam (BCS II)	Compri <i>et al.</i> , 2019 Song <i>et al.</i> , 2018
Nanopartikel	Presipitasi antisolvent Penyemprot elektro Penguapan pelarut	Itrakonazol, ketokonazol, posakonazol (BCS II) Raloksifen hidroklorida (BCS II) Efavirenz	McComiskey <i>et al.</i> , 2018 Varshosaz <i>et al.</i> , 2018 Hari <i>et al.</i> , 2016
Dispersi solid	Penggilingan bola Penguapan pelarut	Bikalutamid (BCS II) Lovastatin, indometasin (BCS II)	Szafranec <i>et al.</i> , 2018 Guan <i>et al.</i> , 2018 Shaker, 2018
Dispersi semisolid Nanosuspensi Garam ko-amorf	Sistem biner dengan pembawa hidrofilik dalam kapsul gelatin keras Presipitasi-ultrasonifikasi Penyemprotan kering dari larutan arginin	Atorvastatin (BCS II) Estrogen receptor- β 005 (BCS II) Ibuprofen, indometasin (BCS II)	Ye <i>et al.</i> , 2017 Ojarinta <i>et al.</i> , 2017 Moinuddin <i>et al.</i> , 2017
Mikronisasi <i>Polymer brush</i>	Penggilingan kriogenik Penggilingan media kering Ion exchange-modifikasi fisik	Atenolol (BCS III), hidroklorotiazid (BCS IV) Probukol (BCS II) Flurbiprofen (BCS II)	Jia <i>et al.</i> , 2017 Cao <i>et al.</i> , 2017
<i>Nanoconfinement</i>	Penyemprot kering	Artemisinin (BCS II), meflokuin (BCS II/IV)	Letchmanan <i>et al.</i> , 2017
Sintesis kimia	Pembentukan garam	Etionamid (BCS II) Febuksostat (BCS II) Piridoklaks (BCS II/IV)	Diniz <i>et al.</i> , 2017 Zhang and Lei, 2017 Groo <i>et al.</i> , 2017
Liquisolid	Adsorpsi pengemulsi diri ke serbuk pembawa	Leflunomid (BCS II)	El-Sayyad <i>et al.</i> , 2017
Suspensi kering	Penggilingan koloid, pengeringan semprot dan beku	Efavirenz (BCS II)	Hoffmeister <i>et al.</i> , 2016
Nanoenkapsulasi	Evaporasi	Resveratrol (BCS II)	Pujara <i>et al.</i> , 2016
Nanoemulsi	Transposisi emulsifikasi spontan	Piridoklaks (BCS II/IV)	Groo <i>et al.</i> , 2017

SIMPULAN

Berbagai teknologi dan metode yang dijelaskan merupakan strategi pengembangan dari obat-obat yang memiliki kelarutan dalam air yang rendah. Beberapa metode diantaranya dapat menyebabkan obat menjadi tidak stabil, sehingga selain memilih penggunaan metode yang tepat, formulasi obat juga perlu ditambahkan dengan zat penstabil yang tepat. Obat-obat yang dibuat dengan menggunakan metode-metode tersebut memiliki kelarutan yang meningkat beberapa kali lipat, dibandingkan obat bebasnya.

Hal yang paling penting dalam formulasi obat adalah keamanan dari obat itu sendiri. Oleh sebab itu, obat yang telah dibuat dengan satu atau dua lebih metode tersebut perlu dilakukan evaluasi untuk mengidentifikasi dan menentukan kualitas serta kemurnian suatu obat. Peningkatan kelarutan memiliki kaitan yang erat, juga berbanding lurus dengan peningkatan disolusi, bioavailabilitas oral, dan efek terapeutik dari masing-masing obat.

DAFTAR PUSTAKA

- Butler, J. M. and Jennifer B. D. 2010. The developability classification system: application of biopharmaceutical concepts to formulation development. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 99(12): 4940-4954.
- Cao, J., Baixue Y., Yumei W., Chen W., Hongyu W., and Sanming Li. 2017. Polymer brush hexadecyltrimethylammonium bromide (CTAB) modified poly (propylene-g-styrene sulphonic acid) fiber (ZB-1): CTAB/ZB-1 as a promising strategy for improving the dissolution and physical stability of poorly water-soluble drugs. *Materials Science and Engineering C*. 80: 282-295.
- Compri, J.C.Z., Veni M.A.F., Felipe R.L., Takatsuka T., Fotaki N., Lobenberg R., Bou-Chacra N.A., and Araujo G.L.B. 2019. Highly water-soluble orotic acid nanocrystals produced by high-energy milling. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 108(5): 1848-1856.
- Diniz, L. F., Paulo S. C. Jr., Cristiane C. M., and Javier E. 2017. Development of a salt drug with improved solubility: ethionamide nitrate. *Journal of Molecular Structure*. 1137: 119-125.
- El-Sayyad, N. M. E., Alia B., Mohammad E. A., and Nevine S. A. 2017. Dissolution enhancement of leflunomide incorporating self emulsifying drug delivery system and liquisolid concepts. *Bulletin of Faculty of Pharmacy Cairo University*. 55(1): 53-62.
- Groo, A. C., De P. M., Voisin C. A. S., Corvaisier S., Since M., and Malzert F. A. 2017. Comparison of 2 strategies to enhance pyridoclast solubility: nanoemulsion delivery system versus salt synthesis. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 97: 218-226.
- Guan, J., Qiaoyu L., Xiaofei Z., Yeli Z., Rina C., Haiyang W., and Shirui M. Alginate as a potential diphase solid dispersion carrier with enhanced drug dissolution and improved storage stability. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 114:346-355.
- Hari, B. N. V., Cui L. L., N. Narayanan, Wang R. R., and Yong T. Z. Engineered polymeric nanoparticles of efavirenz: dissolution enhancement through particle size reduction. *Chemical Engineering Science*. 155: 366-375.
- Hoffmeister, C. R. D., Cinira F., Maira A. C., Lucio M. C., Luciana R. P., Stanley E. R. B., Livia D. P., Daniel S. C., Leandro T., Marcos A. S. S., and Helvecio V. A. R. 2016. Efavirenz dissolution enhancement III: colloid milling, pharmacokinetics and electronic tongue evaluation. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 99: 310-317.

- Jia, L., Yang Y., Zhao M., Xu H., Ma J., and Wang S. 2017. Improved oral bioavailability of probucol by dry media-milling. *Materials Science and Engineering C*. 78: 780-786.
- Kanauji, P., Poovizhi P., Ng W. K., and Tan R. B. H. 2015. Amorphous formulations for dissolution and bioavailability enhancement of poorly soluble APIs. *Powder Technology*. 285: 2-15.
- Letchmanan, K., Shou C. S., Wai K. N., and Reginald B. H. T. 2017. Dissolution and physicochemical stability enhancement of artemisinin and mefloquine co-formulation via nano-confinement with mesoporous SBA-15. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. 155: 560-568.
- McComiskey, K.P.M., Naila A.M., Jack S., and Lidia T. 2018. In situ monitoring of nanoparticle formation: antisolvent precipitation of azole anti-fungal drugs. *International Journal of Pharmaceutics*. 543(1-2): 201-213.
- Moinuddin, S. M., Sida R., Yuting H., Qin G., Qin S., Baochang C., and Ting C. 2017. Facile formation of co-amorphous atenolol and hydrochlorothiazide mixtures via cryogenic-milling: enhanced physical stability, dissolution and pharmacokinetic profile. *International Journal of Pharmaceutics*. 532(1): 393-400.
- Ojarinta, R., Louise L., and Riika L. 2017. Spray drying of poorly soluble drugs from aqueous arginine solution. *International Journal of Pharmaceutics*. 532 (1): 289-298.
- Pathak, K. and Smita R. 2015. Oral bioavailability: issues and solutions via nanoformulations. *Clinical Pharmacokinetics*. 54(4): 325-357.
- Pujara, N., Siddharth J., Kuan Y. W., Michael M., and Amirali P. 2016. Enhancement colloidal stability, solubility and rapid dissolution of resveratrol nanocomplexation with soy protein isolate. *Journal of Colloidal and Interface Science*. 488: 303-308.
- Shaker, A. M. 2018. Dissolution and bioavailability enhancement of atorvastatin: gelucire semi-solid binary system. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 43: 178-184.
- Song, Q., Chengying S., Baode S., Wangquan L., Xiao L., Bo D., and Hailong Y. 2018. Development of a fast dissolving sublingual film containing meloxicam nanocrystals for enhanced dissolution and earlier absorption. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*. 43: 243-252.
- Szafraniec, J., Agata A., Justyna K.K., Krzysztof C., Mateusz K., Karolina G., Marian P., and Renata J. 2018. Enhanced dissolution of solid dispersions containing bicalutamide subjected to mechanical stress. *International Journal of Pharmaceutics*. 542(1-2): 18-26.
- Varshosaz, J., Mohsen M., and Ladan D. 2018. Poly(methyl vinyl ether-co-maleic acid) for enhancement of solubility, oral bioavailability and anti-osteoporotic effects of raloxifene hydrochloride. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 112: 195-206.
- Ye, L., Mingxing M., Suning L., and Kun H. 2017. Nanosuspensions of a new compound, ER- β 005, for enhanced oral bioavailability and improved analgesic efficacy. *International Journal of Pharmaceutics*. 531(1): 246-256.
- Zhang, X. R., and Lei Z. 2017. Simultaneous enhancement of solubility and dissolution rate of poorly water-soluble febuxostat via salts. *Journal of Molecular Structure*. 1137: 328-334.