

PENGARUH SODIUM STARCH GLYCOLATE (SSG) SEBAGAI PEMBAWA TERHADAP PENINGKATAN DISOLUSI IBUPROFEN MENGGUNAKAN METODE FREEZE DRYING

THE EFFECT OF SODIUM STARCH GLYCOLATE (SSG) AS CARRIER ON ENHANCING IBUPROFEN DISSOLUTION USING FREEZE DRYING METHOD

Riyan Hariyadi¹, Teuku Nanda Saifullah Sulaiman², Aris Perdana Kusuma¹

¹ Program Studi Farmasi, Fakultas MIPA, Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta

² Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi UGM, Yogyakarta

ABSTRAK

Ibuprofen merupakan obat analgetika antipiretik dan anti inflamasi yang mempunyai kelarutan praktis tidak larut dalam air dan termasuk dalam BCS KELAS II. Salah satu pendekatan yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan adalah menggunakan teknik dispersi padat. Tujuan dari penelitian ini yaitu untuk mengetahui pengaruh SSG terhadap peningkatan disolusi ibuprofen menggunakan metode *freeze drying*. Metode yang digunakan yaitu dispersi padat dengan pembawa *sodium starch glycolate* menggunakan metode *freeze drying*. Variasi kadar Ibuprofen:*sodium starch glycolate* yang digunakan yaitu 1:0 (kontrol); 1:1 (F1); 1:2 (F2); 1:3 (F3); 1:4 (F4). Peningkatan disolusi ibuprofen dianalisis menggunakan profil disolusi dan Q60. Data yang diperoleh dari uji disolusi dianalisis dengan pendekatan secara teoritis dan statistik menggunakan *one way ANOVA* kemudian dilanjutkan *t-test* dengan taraf kepercayaan 95%. Berdasar foto morfologi SEM, dispersi padat ibuprofen-SSG (F2) metode *freeze drying* menunjukkan bentuk yang amorf. Adanya interaksi antara ibuprofen dengan SSG terlihat dari pergeseran pita kromatogram. Dispersi padat formula II mengalami penurunan nilai entalpi dengan nilai 37,79 J/g pada termogram DSC. Dispersi padat ibuprofen-SSG (F2) metode *freeze drying* menunjukkan profil disolusi yang tinggi dibandingkan dengan campuran fisik dan ibuprofen tunggal. Perbandingan ibuprofen-SSG dengan profil disolusi paling tinggi yaitu 1:2 dengan nilai Q60 64,81 ±1,42%.

Kata Kunci: Dispersi padat, disolusi, SSG, *freeze drying*.

ABSTRACT

Ibuprofen is an analgesic, antipyretic and anti-inflammatory drug that has solubility is practically insoluble in water and are included in the BCS II. One of approaches that are used to increase the solubility is using solid dispersion technique. The purpose of this study is to determine the effect of SSG on dissolution improvement of ibuprofen using freeze drying method. The method used in this study is a solid dispersion with SSG using freeze drying method. Variations in the levels of Ibuprofen: sodium starch glycolate used were 1:0 (control); 1:1 (F1); 1:2 (F2); 1:3 (F3); and 1: 4 (F4). Improved dissolution of ibuprofen was analyzed using dissolution profile and Q60. Data obtained from the dissolution test were analyzed with theoretical and statistical approach using one way ANOVA followed t-test with a level of 95%. Based on SEM morphology photo, solid dispersion ibuprofen-SSG (F2) freeze drying method showed amorphous form. The interaction between ibuprofen with SSG was seeing from the shift of hydrogen bonds in functional groups. In the DSC thermogram solid dispersion formula II has decreased the enthalpy value with the value are 37.79 J / g. Solid dispersions of ibuprofen-SSG (F2) freeze drying method showed a high dissolution profile compared with physical mixtures and pure ibuprofen.

Comparison of ibuprofen:SSG with the highest dissolution profile that is 1:2 with a Q60 value are $64.81 \pm 1.42\%$.

Key words: Solid dispersion, dissolution, SSG, freeze drying.

PEDAHULUAN

Ibuprofen merupakan obat analgetika antipiretik, anti inflamasi dan salah satu jenis dari golongan *Non Steroid Anti Inflammation Drug* (NSAID) (Anonim, 2002) yang mempunyai kelarutan di dalam air yang sangat kecil bahkan dapat dikatakan praktis tidak larut dalam air dan termasuk dalam *biopharmaceutical classification system class II* (Potthast *et al.*, 2005).

Obat yang kelarutannya kecil dalam air akan berpengaruh pada proses disolusi obat dan memiliki masalah dalam proses absorpsi obat sehingga akan mempengaruhi efek terapeutik (Savjani, *et al.*, 2012). Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia senyawa obat yang penting dalam meramalkan derajat absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat-obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air seringkali menunjukkan ketersediaan hayati rendah. Disolusi merupakan salah satu tahapan di dalam proses obat mencapai sistem sirkulasi dan tahap penentu (*rate limiting process*) pada proses absorpsi obat dari sediaan padat (Shargel and Yu 1999). Obat-obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air, karakteristik disolusi dan karakteristik kelarutan obat menjadi masalah dalam industri farmasi dan menjadi salah satu aspek yang menantang dalam pengembangan formulasi.

Di antara berbagai pendekatan yang digunakan untuk meningkatkan disolusi, kelarutan, dan bioavailabilitas pada obat yang memiliki kelarutan kecil dalam air, dispersi padat dilaporkan sukses dalam memperbaiki masalah tersebut (Chaudhary, *et al.*, 2012). Prinsip peningkatan disolusi obat dengan teknik dispersi padat yaitu pengurangan ukuran partikel melalui pencampuran obat dengan eksipien hidrofilik. Selain itu tidak ada energi yang diperlukan untuk menguraikan pola kristal dari obat selama proses disolusi dan peningkatan kelarutan obat karena dikelilingi oleh pembawa yang hidrofilik (Kalyanwat, *et al.*, 2011). Dari penelitian sebelumnya diketahui bahwa dispersi padat menggunakan PEG 6000 dapat memperbaiki kelarutan, disolusi, dan bioavailabilitas ibuprofen (New *et al.*, 2008).

Sodium starch glycolate (SSG) merupakan suatu *superdisintegrant* yang memiliki peran penting dalam peningkatan disolusi. SSG bersifat *swelling* dalam medium disolusi sehingga dapat meningkatkan porositas dan *wettability* dari obat (Jones, 2008). Teknik dispersi padat menggunakan pembawa SSG dapat memperbaiki disolusi furosemide (Chaulang *et al.*, 2009).

Beberapa teknik untuk penyiapan dispersi padat seperti pelarutan dan peleburan telah dijelaskan dalam literatur. Dispersi padat dengan

freeze drying menunjukkan efek yang signifikan terhadap pelepasan obat (Zhu *et al.*, 2011). Adapun produk yang dihasilkan dengan metode *freeze drying* memiliki porositas dan luas permukaan spesifik yang tinggi.

METODOLOGI PENELITIAN

Bahan

Ibuprofen yang diberikan oleh PT.KONIMEX, *sodium starch glycolate* yang diperoleh dari PT. Mega Setia, cangkang kapsul (kualitas farmasetis), akuades, etanol, KH_2PO_4 , NaOH, dan KBr diperoleh dari Merck (kualitas pro analisis).

Alat

Alat uji disolusi (Erweka tipe DT700), spektrofotometer UV (Hitachi tipe U-2810 *spectrofotometer*), alat spektrofotometer inframerah (FTIR Thermo Nicolet AVATAR 360), pH meter (SG2 Mettler Toledo), *Freeze dryer*, *differential scanning calorimetry* Perkin-Elmer.

JALANNYA PENELITIAN

Pembuatan Dispersi Padat Dan Campuran Fisik Ibuprofen-SSG

Dispersi padat ibuprofen-SSG disiapkan dengan metode pelarutan. Ibuprofen dilarutkan dalam etanol 70% sampai larut dengan alat *magnetic stirrer*, larutan tersebut ditambahkan SSG dengan perbandingan seperti pada tabel 1 yang sudah di larutkan *aquadest*. Etanol dalam campuran diuapkan dengan cara dipanaskan pada temperatur 50°C, setelah itu dimasukkan ke alat *freeze drying*.

Campuran fisik ibuprofen-SSG dibuat dengan cara: sejumlah serbuk ibuprofen dan SSG pada berbagai perbandingan berat ditempatkan dalam mortar, diaduk sampai homogen. Di ayak menggunakan ayakan mesh no 60.

Tabel I. Perbandingan Kadar Ibuprofen Dan SSG Dalam Dispersi Padat Dan Campuran Fisik

BAHAN	Kontrol	FI	FII	FIII	FIV
Ibuprofen	1	1	1	1	1
SSG	-	1	2	3	4

Penetapan Kadar Ibuprofen Dalam Campuran

Ditimbang seksama serbuk yang setara dengan 100 mg ibuprofen, dilarutkan dalam larutan dapar fosfat pH 7,2 dalam labu takar 100 mL, dikocok sampai homogen, kemudian disaring. Filtrat pertama dibuang, filtrat selanjutnya ditampung. Dipipet 5 mL dari hasil penyaringan dan

dimasukkan dalam labu takar 50 mL, ditambahkan dengan larutan dapar fosfat pH 7,2 sampai tepat garis tanda, kemudian dihomogenkan. Diambil sejumlah 1 mL dan dimasukkan dalam labu takar 10 mL, ditambahkan dengan larutan dapar fosfat pH 7,2 sampai tanda, kemudian dihomogenkan. Absorbansinya diamati pada bilangan gelombang serapan maksimum dengan menggunakan spektrofotometer UV.

Analisis Spektroskopi Inframerah

Analisis interaksi ibuprofen dengan SSG dilakukan secara spektroskopi inframerah (IR). Bahan uji yaitu serbuk ibuprofen, dispersi padat ibuprofen-SSG, dan campuran fisik diserbuk halus bersama kristal KBr (1:150), lalu dibuat pellet. Pellet transparan diletakkan pada sel sampel dan direkam serapannya dengan spektroskopi IR.

Analisis Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Uji kalorimetri dilakukan terhadap ibuprofen, SSG, dispersi padat ibuprofen-SSG, dan campuran fisik ibuprofen-SSG, menggunakan DSC machine. Sejumlah sampel (5-10mg) dimasukkan ke

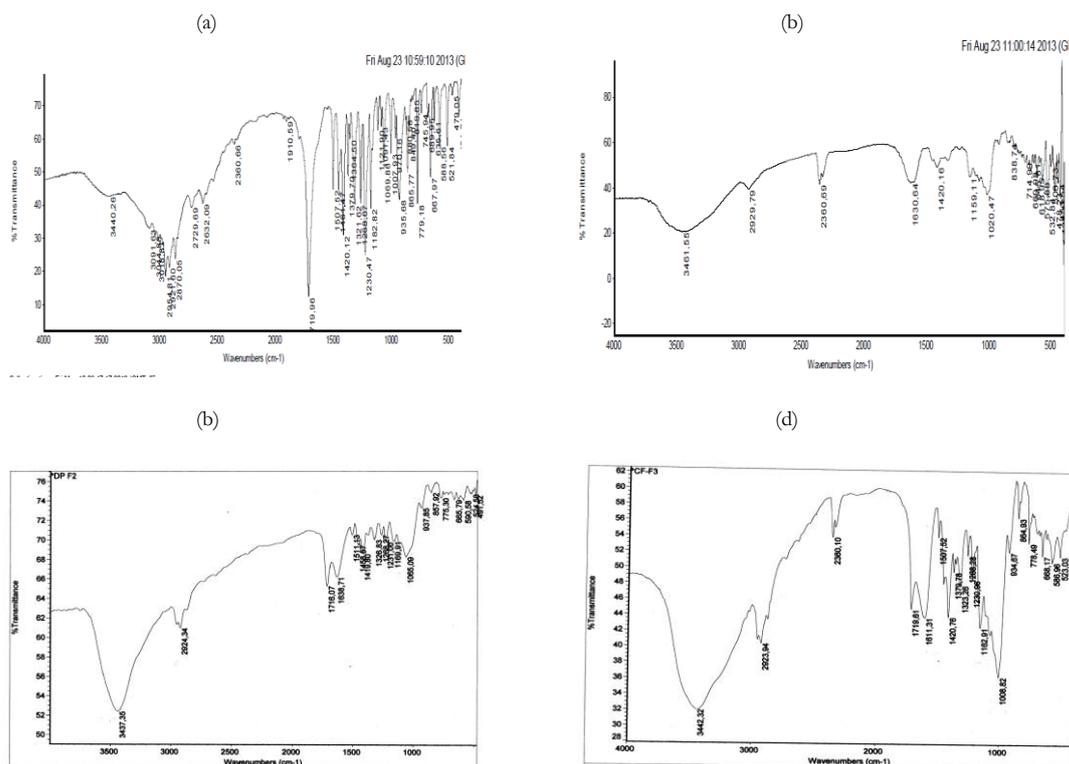
dalam wadah aluminium, dipanaskan, dan diukur ada 40°-150°C. Kecepatan pemanasan diatur 10°C per menit.

Analisis Morfologi Partikel

Bentuk dan morfologi permukaan mikrokapsul diamati dengan scanning electron microscopy (SEM). Mikroskop dilapisi dengan logam emas menggunakan fine coater di bawah vakum dan sampel di uji dengan SEM.

Uji Disolusi

Ibuprofen tunggal, ibuprofen freeze dried, dispersi padat, dan campuran fisik dengan berbagai macam perbandingan dimasukkan dalam cangkang kapsul, lalu kapsul tersebut dimasukkan dalam tabung disolusi yang berisi larutan dapar fosfat pH 7,2 sebanyak 900 mL pada suhu 37 ± 0,5 C. Keranjang (basket) diputar dengan kecepatan pengadukan 100 rpm. Pengambilan sampel sebanyak 5 mL dilakukan pada menit ke- 5, 10, 15, 20, 30, 45, dan 60. Setiap pengambilan sampel diganti 5 mL dengan media disolusi (dapar fosfat pH 7,2) dengan volume dan suhu yang sama. Masing masing larutan yang diambil diukur serapannya dengan menggunakan



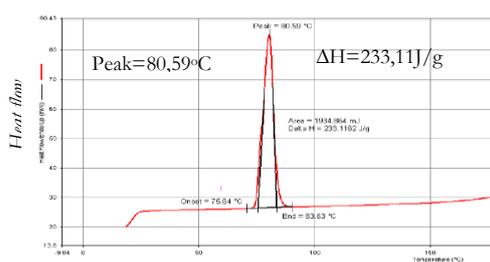
Gambar 1. Hasil kromatogram spektroskopi inframerah

Keterangan gambar:

- (a) Spektra Ibuprofen murni
- (b) Spektra SSG murni
- (c) Spektra dispersi padat 1:2
- (d) Spektra campuran fisik 1:1

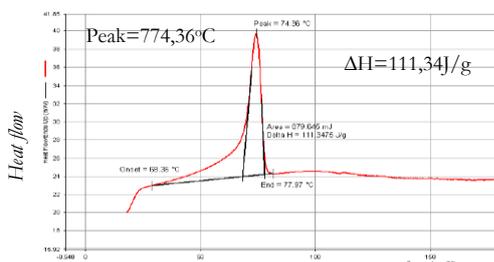
Tabel. II Interaksi Gugus Fungsional Ibuprofen, Dispersi Padat FII, Campuran Fisik FI

Gugus	Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)				Perubahan Pita Spektra
	Ibuprofen	SSG	DP 1:2	CF 1:1	
Rentang O-H	3440,26	3460,95	3437,35	3442,32	Bergeser
Rentang C-H	2954,81	2929,79	2924,34	2923,94	Bergeser
Rentang C=O	1719,96	1632,96	1716,07	1719,61	Bergeser
Rentang C=C	1420,12	1421,03	1419,80	1420,76	Bergeser
Rentang C-O	1182,82	1021,33	1169,91	1162,91	Bergeser



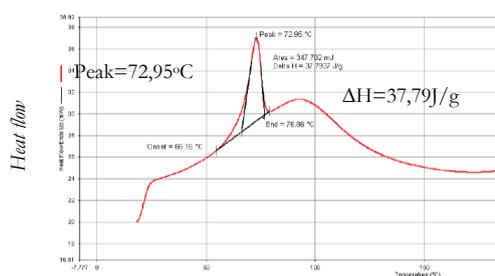
Suhu (°C)

(a)



Suhu (°C)

(b)



Suhu (°C)

(c)

Gambar 2. Termogram (a) Ibuprofen Murni, (b) DP 1:2 (c) CF 1:1

spektrofotometer UV. Kadar ibuprofen dihitung menggunakan persamaan kurva baku yang diperoleh.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Spektroskopi Inframerah

Hasil analisis spektra ibuprofen, SSG, dispersi padat FII dan campuran fisik FI memperlihatkan adanya interaksi. Serapan yang muncul pada masing-masing gugus fungsional menunjukkan pergeseran pita serapan. Ikatan hidrogen yang terjadi mempengaruhi vibrasi dari molekul-molekul ibuprofen dan SSG. Pada gugus O-H DP-FII dan CF-FI mengalami pergeseran pita serapan yang terjadi karena molekul-molekul ibuprofen dan SSG mengadakan interaksi intermolekular. Hal tersebut terlihat jelas pada hasil

spektra IR gugus fungsional O-H DP-FII dan CF-FI yang menunjukkan spektra IR yang lebar dan tajam dibandingkan pada gugus O-H ibuprofen murni.

Beberapa faktor yang mempengaruhi pergeseran pita serapan pada gugus-gugus fungsional yaitu resonansi yang akan mempengaruhi kekuatan dan panjang ikatan hingga mempengaruhi tetapan gaya untuk ikatan. Resonansi dapat memperpanjang jarak ikatan, mengurangi tetapan gaya, dan menggeser serapan ke frekuensi yang lebih rendah. Faktor lain yang mempengaruhi pergeseran pita serapan yaitu delokalisasi elektron-elektron ibuprofen. Dari proses delokalisasi akan diperoleh muatan negatif pada senyawa ibuprofen, sehingga bisa berikatan dengan H parsial positif dari SSG.

Differential Scanning Calorimetry (Dsc)

Analisis DSC digunakan untuk mengetahui fase-fase transisi pada ibuprofen, dispersi padat, dan campuran fisik. Berikut merupakan termogram ibuprofen murni, campuran fisik ibuprofen-SSG 1:1 dan dispersi padat ibuprofen-SSG 1:2.

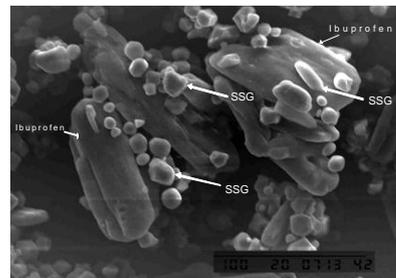
Berdasarkan perbandingan puncak termogram hasil analisis DSC dari ibuprofen murni dengan campuran fisik FI dan dispersi padat FII terlihat perbedaan yang cukup nyata. Termogram DSC ibuprofen murni memperlihatkan puncak pada 80,59°C. Suhu 80,59°C menunjukkan titik leleh dari ibuprofen. Pada kisaran 0 - 80,59°C ibuprofen berwujud padat sedangkan pada suhu di atas 80,59°C ibuprofen telah berwujud cair. Begitu juga pada termogram campuran fisik FI yang memperlihatkan puncak pada 74,36°C dan termogram dispersi padat FII memperlihatkan puncak pada 72,95°C yang menunjukkan penurunan titik leleh dibandingkan dengan termogram

ibuprofen murni. Begitu juga nilai ΔH pada sampel dispersi padat FII dan campuran fisik mengalami penurunan dibandingkan dengan ΔH ibuprofen murni. Penurunan entalpi (ΔH) yang terjadi pada dispersi padat FII dan campuran fisik FI menyatakan jumlah energi panas yang diperlukan untuk memecah kristal ibuprofen lebih rendah dibandingkan dengan ibuprofen murni.

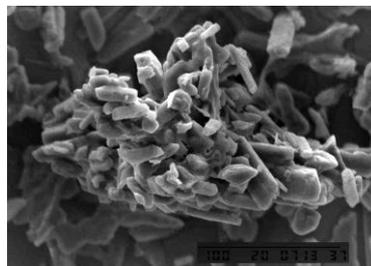
Jumlah kristal dari ibuprofen menurun pada campuran fisik FI dan dispersi padat FII, hal tersebut dapat dilihat pada penurunan puncak endotermik/titik leleh yang menunjukkan bahwa panas/suhu yang dibutuhkan untuk meleburkan ibuprofen dari bentuk kristal ke bentuk cair lebih rendah dan penurunan nilai entalpi menyatakan jumlah energi yang diperlukan untuk memecah kristal ibuprofen lebih rendah sehingga disolusinya akan jauh lebih tinggi.



(a)



(b)



(c)

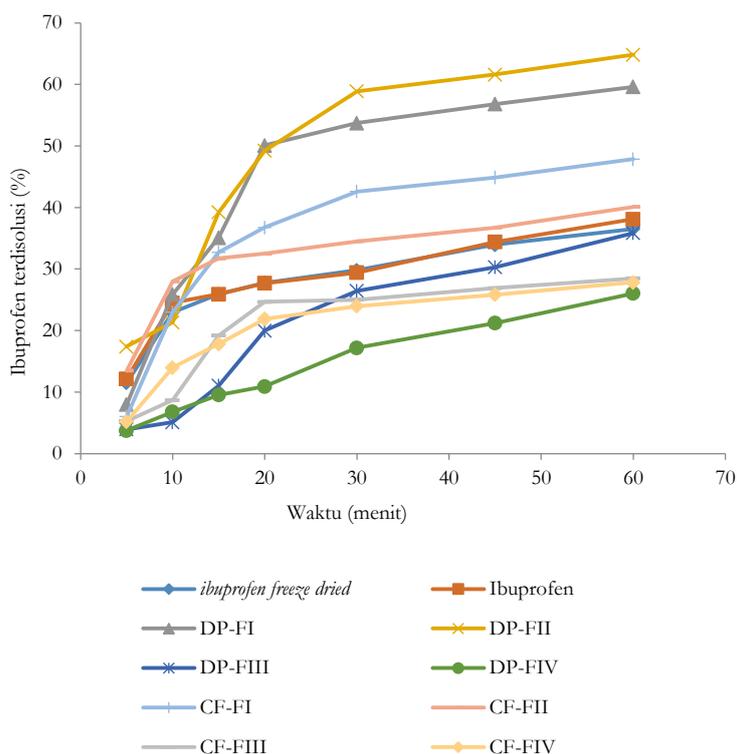
Keterangan gambar 3 :

- (a) Morfologi ibuprofen murni
- (b) Morfologi campuran fisik 1:1
- (c) Morfologi dispersi padat 1:2

Gambar 3. Hasil Analisis Dengan SEM

Tabel III. Kadar Ibuprofen Dalam Dispersi Padat (DP) Dan Campuran Fisik (CF)

DP	Kadar (%)	RSD (%)	CF	Kadar (%)	RSD (%)
F I	99,21±0,75	0,75	FI	99,11±0,73	0,74
F II	98,84±0,34	0,35	FII	98,99±0,85	0,86
F III	99,49±0,95	0,96	FIII	99,10±0,38	0,38
F IV	99,44±0,59	0,59	FIV	100,11±0,86	0,86



Gambar 4. Profil Disolusi Ibuprofen

Penurunan entalpi (ΔH) dihitung dengan mengintegrasikan area peak DSC pada *baseline*. Nilai entalpi (ΔH) dari DP-FII sedikit bias karena *baseline* yang terbentuk mengalami peningkatan atau tidak stabil, tidak seperti yang terjadi *baseline* pada termogram ibuprofen dan campuran fisik FI yang stabil. Hal tersebut kemungkinan terjadi karena pengaruh pelarut. Pada termogram ibuprofen dan campuran fisik FI pembuatannya tidak menggunakan metode pelarutan, sehingga *baseline* yang terbentuk stabil.

Analisis Morfologi Partikel

Evaluasi morfologi partikel digunakan untuk mengetahui morfologi ibuprofen yang didispersikan dengan SSG. Analisis morfologi dilakukan dengan SEM.

Hasil yang diamati pada pengamatan di bawah SEM ini untuk menilai struktur permukaan sampel. Berikut hasil foto morfologi partikel dengan menggunakan SEM pada perbesaran 500x:

Penetapan Kadar Ibuprofen Dalam Campuran

Penetapan kadar ibuprofen dalam campuran dispersi padat dan campuran fisik dilakukan untuk mengetahui keseragaman kadar dalam kapsul. Penetapan kadar ibuprofen dilakukan dengan menimbang serbuk yang setara 100 mg ibuprofen yang pengambilannya di ambil pada titik yang

berbeda-beda. Tabel III menunjukkan hasil dari penentuan kadar ibuprofen dalam campuran.

Hasil penetapan kadar ibuprofen dalam dispersi padat dan campuran fisik dapat dikatakan baik karena diperoleh nilai kadar ibuprofen (%) yang masuk dalam *rentang* 97%-103%. Nilai RSD yang diperoleh adalah sebesar $< 2\%$ yang berarti bahwa hasil dari penetapan kadar ibuprofen dalam dispersi padat dan campuran fisik masuk dalam kriteria penerimaan presisi pada pengujian penetapan kadar yaitu $\leq 2\%$.

Uji Disolusi

Ibuprofen terdisolusi dalam fungsi satuan waktu yang menunjukkan peningkatan disolusi dari menit ke-5 hingga menit ke-60 secara bertahap. Semakin meningkatnya waktu disolusi, kapsul akan hancur dalam medium sehingga ibuprofen yang terdisolusi akan semakin banyak. Profil disolusi ibuprofen dalam media dapar fosfat pH 7,2 ditunjukkan melalui gambar 4.

Ibuprofen *freeze dried* dan ibuprofen murni terdisolusi secara bertahap dari menit ke-5 hingga menit ke-60 namun pada menit ke-60 hanya mencapai 36,52% untuk ibuprofen *freeze* dan 38,13% untuk ibuprofen murni. Hasil tersebut dikarenakan ibuprofen *freeze dried* dan ibuprofen murni belum ditambahkan dengan pembawa SSG dan masih berbentuk kristal, sehingga ibuprofen terdisolusi memiliki nilai yang rendah.

Dispersi padat formula I dan II mengalami peningkatan disolusi dibandingkan dengan disolusi ibuprofen *freeze dried* dan ibuprofen murni yang dapat dilihat dari nilai Q60 59,60% untuk DP-FI dan 64,82% untuk DP-FII. Hal tersebut dikarenakan pengaruh pembuatan dispersi padat menggunakan metode *freeze drying* menghasilkan serbuk berbentuk amorf sehingga tidak ada energi yang diperlukan untuk memecahkan molekul kristal selama proses disolusi. Selain itu pengaruh dari sifat SSG yang dapat meningkatkan kemampuan pambasaan ibuprofen.

Dispersi padat formula III dan IV mengalami penurunan disolusi dibandingkan disolusi ibuprofen *freeze dried* dan ibuprofen murni yang dapat dilihat dari nilai Q60 35,85% untuk DP-FIII dan 26,03% untuk DP-FIV. Hal tersebut dikarenakan proporsi SSG yang digunakan terlalu banyak sehingga SSG mengembang membentuk suatu massa gel dan ibuprofen terperangkap dalam matrik gel SSG.

Campuran fisik terjadi peningkatan disolusi pada formula I dan II dibandingkan dengan disolusi ibuprofen murni dan ibuprofen *freeze dried* dengan nilai Q60 47,87% untuk CF-FI dan 40,09% untuk CF-FII. Teknik campuran fisik dapat meningkatkan disolusi terkait dengan pengaruh pembawa SSG yang dapat menurunkan tegangan permukaan antara zat aktif dengan medium sehingga ibuprofen mudah kontak dengan medium.

Campuran fisik formula III dan IV mengalami penurunan disolusi dibandingkan disolusi ibuprofen murni dan ibuprofen *freeze dried* dengan nilai Q60 28,48% untuk CF-FIII dan 27,82% untuk CF-FIV. Hal tersebut dikarenakan pengaruh proporsi SSG yang banyak dan pada pembuatan campuran fisik ibuprofen dengan SSG hanya dicampur saja sehingga menyebabkan SSG membentuk suatu matrik sendiri. Matrik SSG ketika kontak dengan medium disolusi akan mengembang membentuk massa gel pada keranjang basket yang mengakibatkan ibuprofen terperangkap/tertahan dalam keranjang basket sehingga ibuprofen sulit kontak dengan medium disolusi.

Hasil dispersi padat dibandingkan dengan campuran fisik menunjukkan bahwa dispersi padat dapat meningkatkan disolusi lebih tinggi daripada campuran fisik karena metode yang digunakan yaitu dispersi padat metode *freeze drying* yang dapat mengkondisikan obat dalam bentuk amorf namun pada campuran fisik hanya dicampurkan saja.

KESIMPULAN

Karakteristik dispersi padat ibuprofen-SSG metode *freeze drying* menunjukkan bentuk amorf, terjadi interaksi antar molekul ibuprofen dengan SSG yang terlihat dari pergeseran pita kromatogram

dan mengalami penurunan entalpi ibuprofen dengan nilai entalpi 37,79 J/g. Pembawa SSG yang ditambahkan pada dispersi padat metode *freeze drying* dapat meningkatkan disolusi ibuprofen. Perbandingan ibuprofen-SSG dengan profil disolusi paling tinggi yaitu 1:2 dengan nilai Q60 $64,81 \pm 1,42\%$.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim., 2002, *American Hospital Formulary Service, Drug Information*, published by Authority of the Board of the American Society of Health System Pharmacist, USA, 1970.
- Pothast, H., Dressman, J.B., Junginger, Midha, K.K., Oeser, H., Shah, V.P., Vogelpoel, H., Barends, D.M., 2005, Biowaiver Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms : Ibuprofen, *J. Pharm.Sci.*, 94:2121-2122.
- Savjani, T.K., Gajjar, K.A., Savjani, K.J., 2012, Drug solubility: Importance and enhancement techniques, *International Scholarly Research Network Pharmaceutics.*, 5402(10):2-10.
- Shargel, L., Yu, A.B.C., 1999, *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics 4th Ed*, diterjemahkan oleh Fasich dan Siti Sjamsiah, Airlangga University Press, Surabaya, 34-35.
- Chaudhary, A., Nagaich, U., Gulati, N., Sharma, V.K., Khosa, R.L., 2012, Enhancement of solubilization and bioavailability of poorly soluble drugs by physical and chemical modifications : A recent review, *J.Adv.Pharm.Edu.res.*, 2(1):34-36.
- Kalyanwat, R., Gupta, S., Songara, K.R., Jain, D dan Patel, S., 2011, Study of Enhancement of Dissolution Rate of Carbamazepine by solid dispersion, *International Journal of Comprehensive Pharmacy.*, 5(9): 01-03.
- Newa, M., Bhandari, H.K., Kim, O.J., Seob, I.J., Ae, K.J., Kyu, Y.B., Soo, W.J., Gon, C.H., Soon, Y.C., 2008, Enhancement of Solubility, Dissolution and Bioavailability of Ibuprofen in Solid Dispersion Systems, *Chem.Pharm.Bull.*, 56(4):569-573.
- Jones, D., 2008, *Pharmaceutics Dosage Form and Design*, Pharmaceutical Press, London, Chicago, 213-214.
- Chaulang, G., Patel, P., Hardikar, S., Kelkar, M., Bhosale, A., Bhise, S., 2009, Formulation and Evaluation of Solid Dispersions of Furosemide in Sodium Starch Glycolate, *Trop.J.pharm.Res.*, 8(1):43-51.
- Zhu, R., Popescu, C., Qu, W., Almoazen, H., Brunson, E., Johnson, R. J., 2011, Effect of Preparation Method on Physical-Chemical Properties an Dissolution Profile of Furosemide-Sulfobutylether- β -cyclodextrin Solid Dispersion, *Roquette Pharmate*