

<https://doi.org/10.36107/hfb.2022.il.s129>

УДК 577.181

Перспективы разработки твёрдых дисперсных систем антибиотиков: Обзор предметного поля

Ю. А. Полковникова, О. С. Гущина

Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Воронежский государственный университет», Воронеж, Россия

Корреспонденция:

Полковникова Юлия Александровна, ФГБОУ ВО «Воронежский государственный университет», адрес: 394018, г. Воронеж, Университетская площадь, 1
E-mail: juli-polk@mail.ru

Конфликт интересов:

авторы сообщают об отсутствии конфликта интересов

Поступила: 13.12.2021

Принята: 20.02.2022

Опубликована: 30.03.2022

Copyright: © 2022 Авторы

АННОТАЦИЯ

Введение. В настоящее время для лечения инфекционных заболеваний на фармацевтическом рынке находится большое количество антибактериальных препаратов. Фторхинолоны являются важной группой среди данных средств, так как обладают широким спектром действия и активны, в том числе, в отношении полирезистентных бактерий, одним из которых является офлоксацин. Офлоксацин характеризуется низкой растворимостью и относится ко второму классу по биофармацевтической классификации лекарственных средств, поэтому целесообразно применять для него метод введения в твёрдые носители для повешения биодоступности.

Цель. Цель данной статьи — описать способы получения новых лекарственных форм офлоксацина с повышенной биодоступностью.

Материалы и методы. На основании анализа источников по теме авторами было представлена краткая характеристика способам и методикам изготовления твёрдых дисперсий с данным действующим веществом.

Результаты. Описано влияние других вспомогательных агентов, таких как поверхностно-активные вещества, на высвобождение лекарственного средства из препарата. Отражены физико-химические и биофармацевтические методы, которые могут применяться для установления качества впервые разработанной лекарственной формы офлоксацина.

Выводы. С помощью описанных в статье методик возможно создать новую лекарственную форму офлоксацина с улучшенными биофармацевтическими показателями по отношению к существующим на рынке лекарственным препаратам. Данный метод позволит создать пролонгированный лекарственный препарат с меньшим количеством побочных эффектов и более выгодный в экономическом плане.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

офлоксацин, твердые дисперсии, полимеры-носители, биодоступность, антибактериальные препараты.



Для цитирования: Полковникова, Ю. А., & Гущина, О. С. (2022). Перспективы разработки твёрдых дисперсных систем антибиотиков: Обзор предметного поля. *Health, Food & Biotechnology*, 4(1), 24–33. <https://doi.org/10.36107/hfb.2022.il.s129>

<https://doi.org/10.36107/hfb.2022.i1.s135>

Prospects for the Development of Solid Dispersed Systems of Antibiotics: Scoping Review

Yulia A. Polkovnikova, Oksana S. Gushchina

Voronezh State University, Voronezh,
Russia

Correspondence:

Yulia A. Polkovnikova,
Voronezh State University, 1, University
Square, Voronezh, 394018, Russia
E-mail: juli-polk@mail.ru

Declaration of competing interest:
none declared.

Received: 13.12.2021

Accepted: 20.02.2022

Published: 30.03.2022

Copyright: © 2022 The Authors

ABSTRACT

Introduction. Currently, there is a large number of antibacterial medications for the treatment of infectious diseases on the pharmaceutical market. Fluoroquinolones, being an important group among these medications, have a wide spectrum of action and are active against multiresistant bacteria, one of which is ofloxacin. Ofloxacin is characterized by low solubility and belongs to the second class according to the biopharmaceutical classification of medications, so it is advisable to use the method of introducing it into solid carriers to increase bioavailability.

Purpose. The article aims at describing methods for obtaining new dosage forms of ofloxacin with increased bioavailability.

Materials and Methods. Having analyzed the literature on the topic, the authors presented a brief description of the methods and techniques for the manufacture of solid dispersions with this active substance.

Results. The effect of other excipients, such as surfactants, on the release of the medication from the formulation has been described. The physicochemical and biopharmaceutical methods that can be used to establish the quality of the newly developed dosage form of ofloxacin are reflected.

Conclusions. Using the methods described in the article, it is possible to create a new dosage form of ofloxacin with improved biopharmaceutical performance in relation to existing medications on the market. This method will allow the creation of a prolonged drug with fewer side effects and more profitable in economic terms.

KEYWORDS

ofloxacin, solid dispersions, carrier polymers, bioavailability, antibacterial drugs.



To cite: Polkovnikova, Yu. A., & Gushchina, O. S. (2022). Prospects for the development of solid dispersed systems of antibiotics: Scoping review. *Health, Food & Biotechnology*, 4(1), 24–33. <https://doi.org/10.36107/hfb.2022.i1.s129>

ВВЕДЕНИЕ

На данный момент времени, введение лекарственных средств перорально является самым распространённым, так как имеет ряд преимуществ — естественность, простота и доступность метода, пациент имеет возможность принять лекарство самостоятельно, при этом не требуется специальная подготовка, возможность введения различных лекарственных форм, к самым популярным из которых сейчас относятся таблетки и капсулы. Однако, при данном способе приёма в некоторых случаях возникает проблема ограниченной абсорбции лекарственного вещества (ЛС), приводящая к снижению биодоступности, а, следовательно, и к уменьшению терапевтического эффекта.

Всасывание лекарственных средств из желудочно-кишечного тракта может быть ограничено множеством факторов, основными из которых являются плохая растворимость в воде или низкая мембранная проницаемость вещества. Следовательно, фармацевтические исследования, направленные на улучшение пероральной биодоступности с помощью повышения растворимости и скорости растворения плохо растворимых в воде лекарственных агентов, и усиление проницаемости для слабопроницаемых препаратов, являются актуальными (Попков и др., 2009, Тереньева и др., 2016, Бочков и др., 2016).

Цель данного обзора - провести анализ литературных источников, содержащих информацию о разработках твёрдых дисперсных систем антибиотиков на примере офлоксацина.

Фармакология хинолонов и фторхинолонов

Антибактериальные препараты являются одними из самых значащих в фармакологии (Краснюк, 2009, Краснюк (мл) и др. 2021, Елагина и др., 2022). Среди них по выраженности противомикробного эффекта, частоте назначения и применения, механизму и спектру действия даже в отношении устойчивых, в том числе полирезистентных штаммов микроорганизмов, одно из первых мест занимают соединения, имеющие в своей основе хинолоновую структуру (Новиков, 2008, Ананьева и др., 2014).

Рисунок 1

Химическая структура фторхинолонов

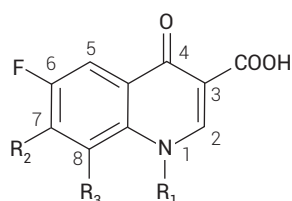
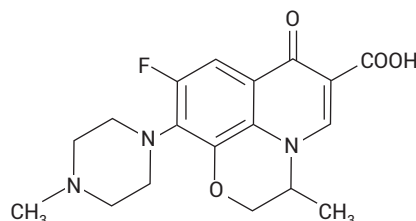


Рисунок 2

Химическая структура офлоксацина



Всего существует 4 поколения хинолонов. Офлоксацин относится ко второму и является монофторированным.

Офлоксацин имеет широкий спектр действия. Действует на бактериальный фермент ДНК-гиразу, обеспечивающую сверхспирализацию и, таким образом, стабильность ДНК бактерий (дестабилизация цепей ДНК приводит к их гибели). Оказывает бактерицидный эффект. Препарат активен в отношении микроорганизмов, продуцирующих β-лактамазы и быстрорастущих атипичных микобактерий. Лекарственное вещество показано при инфекционно-воспалительных заболеваниях ЛОР-органов, кожи и мягких тканей, органов брюшной полости, костей и суставов, инфекций мочеполовой системы.

Офлоксацин представляет собой кристаллическое вещество белого или слегка желтоватого цвета, без запаха. Удельное вращение от +1 до -1° (1 %-ный раствор в хлороформе), температура плавления 250–257°C. Умеренно растворим в хлороформе и 0,1 М растворе натрия гидроксида, практически нерастворим в этаноле, мало растворим в ДМФА и воде. Для повышения биологической доступности данного ЛС могут применяться физические методы повышения растворения в воде (Новиков, 2008).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Материалы

В обзор были включены статьи, опубликованные на русском и английском языке. Поиск был ограничен периодом с 1991 по 2022 год; дата начала соответствует времени, когда стали появляться исследования по производству твердых дисперсий. В центре внимания были статьи, опубликованные в научных журналах, прошедшие процедуру рецензирования, подтверждающую ее качество.

Процедура исследования

Первичное сканирование баз данных Scopus и WoS помогло выявить при помощи ключевых слов «твердые дисперсии», «твердые дисперсные системы» ряд исследований с заданным индексом цитирования (цитирует-

ся более 50 раз). Далее источники были ранжированы в рамках исследуемого временного промежутка. На следующем этапе нами были проанализированы пристатейные списки литературы в выделенных нами для анализа статьях с целью анализа используемых методов при получении твердых дисперсий. В результате этого итеративного поиска было выделено 60 исследований.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Физические методы повышения биодоступности

К данным методам относят перекристаллизацию из различных растворителей и механическое измельчение лекарственного вещества. Наиболее перспективным является метод получения твёрдых дисперсионных систем (ТДС) (Virragunta et al., 2007, Терентьева и др., 2020, Беляцкая и др., 2020). Твёрдую дисперсную систему можно определить как дисперсию одного или нескольких активных ингредиентов в инертном носителе или матрице в твёрдом состоянии (Vilhelmsen et al., 2005). В данном случае препарат должен иметь гидрофобный характер, тогда как матрица должна быть гидрофильной. Полученная твёрдая дисперсия может классифицироваться на простую эвтектическую смесь, твёрдый раствор, стекловидный раствор или суспензию, аморфный осадок в кристаллическом носителе (Tekade et al., 2020, Hasegawa et al., 2005). Применение ТДС при разработке новых ЛС позволяет повысить биодоступность за счет увеличения растворимости и скорости высвобождения ЛС из лекарственной формы (ЛФ), оптимизировать высвобождение ЛС из ЛФ, создать ЛФ с контролируемым высвобождением ЛС, а также нивелировать побочные эффекты препарата за счёт уменьшения дозы действующего вещества (Гулякин et al., 2014; Agung, 2021; Amidon, 1995; Preetham, 2011; Kantamaneni et al., 2013).

Технологические приёмы, используемые в фармацевтической практике для получения ЛФ на основе ТДС, могут быть классифицированы следующим образом:

- (1) Метод совместного диспергирования основан на микронизации ЛС и вещества-носителя и перевода их в аморфное состояние (Kantamaneni, 2013);
- (2) Метод «замешивания», при котором ЛС и полимер-носитель измельчаются в среде летучего растворителя до полного удаления последнего (Janssens, 2008).

Следующие два метода наиболее широко применяются для получения твёрдых дисперсий.

- (1) Метод плавления. Данный метод был впервые использован Seguchi и Obi для изготовления простых эвтектических смесей. Суть метода состоит в плавлении лекарства в носителе с последующим ох-

лаждением и измельчением полученного продукта. В процессе могут появиться ограничения, связанные с использованием высокой температуры и возможностью разрушения препарата во время плавления, неполная совместимость между лекарственным веществом и носителем. Для преодоления данных явлений процесс можно оптимизировать с помощью экструзии на стадии расплава, агломерации расплава, плавления под давлением (Jagdale et al., 2018; Dewan, 2012; Saffoon et al., 2011; Mogal et al., 2012).

- (2) Метод испарения растворителя — просто способ получения твёрдых дисперсий, в котором лекарственное средство и носитель растворяются в подходящем летучем растворителе, который позже выпаривают (Vinay et al., 2012; Chiou, 1970).
- (3) И, в конечном итоге, могут использоваться комбинации вышеуказанных методов (Гулякин и др., 2014; Dumbre, et al., 2014).

К преимуществам твёрдых дисперсионных систем относят:

- (1) При изготовлении твёрдых дисперсий уменьшается размер частиц действующего вещества, следовательно, увеличивается общая площадь частиц, которая подвергается смачиванию, что приводит к повышению скорости растворения и увеличению биодоступности;
- (2) Структура твёрдых дисперсий обладает повышенной степенью пористости, что ускоряет профиль высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы. Степень повышения пористости зависит от носителя.
- (3) В твёрдых дисперсиях препараты представлены в виде пересыщенных растворов (Younis et al., 2017, Yoshihashi, et al., 2006).

Разработанные методики изготовления твёрдых дисперсных систем офлоксацина

Наиболее часто используемыми носителями являются гидрофильные поливинилпирролидон (ПВП), полиэтиленгликоли (ПЭГ) различной молекулярной массы, из поверхностно-активных веществ — твин-80, лаурилсульфат натрия (Urbanetz, 2006; Yao et al., 2005; Nagarajan et al., 2010; Karataş et al., 2005).

В исследовании, которое было проведено Pintu K De, Basudaev Sahana были использованы офлоксацин, твин-80, хлороформ, ПЭГ-6000 (гидроксильное число 16–23, молекулярная масса 5000–7000, интервал плавления 60–63 °C). Для изготовления твёрдых дисперсий использовали два метода.

- (1) Метод совместного плавления. Смесь офлоксацина с ПЭГ в соотношениях 1:10 и 2:10 помещали в тигель и подвергали плавлению в муфельной печи при

257°C с последующим быстрым охлаждением в холодильнике. Полученное соединение измельчали и добивались однородности при помощи просеивания через сита. Полученную субстанцию до использования хранили в эксикаторах.

- (2) Метод испарения растворителя. Офлоксацин и ПЭГ-6000 были растворены в общем растворителе — хлороформе. Далее растворитель выпаривали, а твёрдый остаток высушивали до постоянной массы. После чего субстанцию также измельчали, просеивали и хранили в эксикаторах до применения.

Совместимость лекарственного средства с полимером изучали таким физико-химическим методом, как инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье. Инфракрасные спектры снимали в области от 4400 до 600 см⁻¹. Полученные спектры твёрдых дисперсий сравнивали со спектрами офлоксацина и полимера-носителя (De et al. 2020; Uddin, 2010; Rao et al. 2010; Kanagale et al., 2008).

Исследование растворения твёрдой дисперсии офлоксацина с ПЭГ-6000 проводилось на аппарате «Лопастная мешалка», среда растворения — 900 мл воды очищенной, приготовленной методом дистилляции, температуру поддерживали на уровне 37 ± 0,5°C. скорость перемешивания была отрегулирована до 75 об/мин. Далее образцы измеряли на УФ-спектрофотометре при 280 нм относительно соответствующего стандартного образца. Спектры показали наличие основных пиков, ответственных за функциональные группы офлоксацина (De et al., 2020; Negi et al., 2014).

При анализе полученных спектров авторы исследования пришли к выводу, что изготовление твёрдых дисперсий методом испарения растворителя является более рациональным, так как химического взаимодействия между компонентами обнаружено не было, органолептических изменений не происходило, тогда как при изготовлении методом совместного плавления наблюдались неспецифические взаимодействия (дисперсионные, ван-дер-ваальсовы), цвет смеси вещества и носителя в процессе нагревания из белого постепенно становился желтовато-коричневым (Saritha et al., 2017; Chutimaworapans et al., 2000).

Офлоксацин более растворим при кислом pH (среда желудка), чем в нейтральной или щелочной (среда кишечника) (Okonogi et al., 1997). В исследованиях, которые проводились Thao Truong-Dinh Tran, Phuong Ha-Lien Tran, было доказано, что включение pH модификаторов в твёрдые дисперсии может заметно улучшить скорость растворения pH-зависимых плохо растворимых в воде препаратов. Данных исследований по офлоксацину не проводилось, но были изучены другие лекарственные средства с похожими физико-химическими характери-

стиками, результаты которых показывали, что применение данного приёма является эффективным (Tóth et al., 2012; Wei et al., 2013).

В исследованиях Okonogi Siriporn и Puttipipatkachorn Satit было установлено, что при добавлении поверхностно-активных веществ скорость растворения твёрдых дисперсий офлоксацина увеличивалась. После 15 минут только 65 % чистого лекарства было растворено в водной среде, в то же время 98 % растворения произошло с твёрдой дисперсией с добавлением поверхностно-активного вещества (Sadeek et al., 2013; Amidon et al., 1995). В качестве материалов в данном исследовании использовались офлоксацин, ПЭГ-4000, ПЭГ-20000, твин-80 и другие неионогенные поверхностно-активные вещества с гидрофильно-липофильным балансом (ГЛБ).

Бинарные твёрдые дисперсии, состоящие из офлоксацина с ПЭГ готовились в соотношении 5:5. Твин-80 в данный состав вводился третьим компонентом — получалась тройная ТДС в соотношениях 5:5:1. Скорость растворения лекарственного вещества из двойных и тройных систем была исследована с помощью аппарата «Вращающаяся корзинка» со скоростью вращения 100 об/мин. Среда растворения — вода очищенная, эксперимент проводили при 37°C. Результаты рассчитывали при помощи построения графика высвобождения лекарственного вещества в процентах в зависимости от времени. Анализ показал, что скорость растворения тройной дисперсной системы была выше, чем скорость растворения двойной ДС и, тем более, чистого лекарственного средства (Tran et al., 2010; Kumar et al., 2011; Rao et al., 2010).

Отмечено, что чем ниже молекулярная масса ПЭГ, тем выше скорость растворения системы. Добавление твина-80 увеличивает смачиваемость лекарственного средства, что помогает значительно увеличить растворимость (Ewing et al., 2014; Huang et al., 2006).

Также исследование по физико-химическим характеристикам офлоксацина с носителем ПЭГ-600 проводилось R. Harpi Prim. Третьим агентом вводился лаурилсульфат натрия. Твёрдые дисперсии изготавливались методами совместного плавления и испарения растворителя. Бинарная система без добавления поверхностно-активного вещества готовилась для сравнения. Испытания показали, что твёрдая дисперсия офлоксацина, изготовленная методом испарения растворителя, показала наиболее лучшие результаты в тесте растворения. Также тройная смесь с использованием носителя ПЭГ-6000 с добавлением ПАВ лаурилсульфата натрия обеспечивает процент растворения лекарственного вещества 102,2 %. Это доказывает, что лаурилсульфат натрия, так же как и твин-80, обладает хорошим солюбилизующим действием (Khoo et al., 2000; Law et al., 1992).

Тип носителя оказывает влияние на физико-химические свойства офлоксацина. В исследовании использовались офлоксацин, хитозан со степенью деацетелирования 85 %, ПЭГ-4000 и ПЭГ-20000, и поливинилпирролидон К90 (ПВП К90). Твёрдые дисперсии в данном случае изготавливали методом испарения растворителя. Результаты испытаний на растворения показали, что в данных системах растворимость активной субстанции значительно увеличивалась по сравнению с чистым лекарственным средством. В твёрдых дисперсиях с соотношением офлоксацина к носителю 1:9 ПЭГ-4000 обеспечивает наивысшую степень растворения лекарства, тогда как аналогичный эффект с хитозаном достигается при соотношении 1:1. Был сделан вывод, что хитозан может быть предпочтительным носителем для повышения растворения офлоксацина с помощью введения его в твёрдую фазу (Vasconcelos et al., 2007).

Проведены исследования твёрдых дисперсных систем офлоксацина с мочевиной и маннитом. Испытания проводили с помощью таких методов, как калориметрия, рентгенофазный анализ, инфракрасная спектроскопия. При помощи данных носителей удавалось достигнуть повышения растворимости, которая увеличивалась с повышением концентрации мочевины. Концентрация маннита не оказывала эффекта на растворимость офлоксацина. Проведённые анализы доказывали, что химического взаимодействия субстанции и носителей не происходило (Wang et al., 2005).

ЛИТЕРАТУРА

- Ананьева, Е. П., Баранов, С. С., Караваева, А. В., Борисенко, М. С., Соловский, М. В., Захарова, Н. В., Праздникова, Т. А., & Тарабукина, Е. Б. (2014). Полимерные комплексы офлоксацина и их антибактериальная активность. *Антибиотики и химиотерапия*, (11–12), 3–6.
- Беляцкая, А. В., Краснюк (мл.), И. И., Краснюк, И. И., Степанова, О. И., Абгарян, Ж. А., Кудинова, Т. П., Воробьев, А. Н., & Нестеренко, И. С. (2019). Изучение растворимости кетопрофена из твердых дисперсий с поливинилпирролидоном. *Вестник Московского университета. Серия 2: Химия*, 60(2), 124–131.
- Беляцкая, А. В., Краснюк (мл.), И. И., Елагина, А. О., Краснюк, И. И., Кашликова, И. М., Степанова, О. И., Воробьев, А. Н., Кузьменко, А. Н., Искендерова, С. Г. Г., & Канниева, Д. Р. (2020). Изучение растворимости фуразолидона из твердых дисперсий с поливинилпирролидоном. *Вестник Московского университета. Серия 2: Химия*, 67(1), С. 52–56.
- Бочков, П. О., Шевченко, Р. В., Литвин, А. А., Колыванов, Г. Б., & Жердев, В. П. (2016). Факторы, влияющие на биологическую доступность лекарственных препаратов. *Фармакокинетика и фармакодинамика*, (1), 12–20.
- Гулякин, И. Д., Николаева, Е. В., Санарова, Е. В., Ланцова, А. В., Оборотова, Н. А. (2014). Применение фармацев-

ВЫВОДЫ

Таким образом, использование в фармацевтической технологии лекарственных веществ, включенных в твердые дисперсные системы, позволяет увеличить растворимость и скорость растворения фармацевтических субстанций, оптимизировать технологические свойства, а также улучшить биофармацевтические параметры лекарственного препарата, обеспечить его оптимальную стабильность. Применение твердых дисперсий в медицине и фармации обусловлено возможностью оптимизации высвобождения лекарственного вещества из лекарственной формы, повышения биодоступности и усиления фармакологической активности лекарственного вещества за счет увеличения его растворимости и скорости высвобождения из лекарственной формы.

ВКЛАД АВТОРОВ

Ю. А. Полковникова: осуществила обзор публикаций, написание текста рукописи, проверку конечной версии рукописи и перевод.

О. С. Гущина: сделала обзор публикаций, оформление рукописи.

тической технологии для повышения биодоступности лекарственных веществ. *Российский биотерапевтический журнал*, 13(3), 101–108.

Елагина, А. О., Беляцкая, А. В., Краснюк (мл.), И. И., Краснюк, И. И., Степанова, О. И., Фатеева, Т. В., Смолярчук, Е. А., Козин, С. В., Плахотная, О. Н., Растопчина, О. В., & Рау, Д. В. (2022). Разработка состава и технологии шипучих таблеток с твердой дисперсией производного нитрофурана. *Фармация и фармакология*, 10(1), 55–68. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-1-55-68>

Краснюк, И. И. (2009). Влияние твердых дисперсий на растворимость антибиотиков. *Химико-фармацевтический журнал*, 43(4), 48–50. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2009-43-4-48-50>

Краснюк (мл.), И. И., Нарышкин, С. Р., Краснюк, И. И., Беляцкая, А. В., Степанова, О. И., Бобров, И. С., Янкова, В. Г., Рау, Д. В., & Воробьев, А. Н. (2021). Влияние твердых дисперсий на растворимость метронидазола. *Фармация и фармакология*, 9(3), 195–204. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-3-195-204>

Новиков, В. Е. (2008). Фармакология хинолонов и фторхинолонов. *Обзоры по клинической фармакологии и лекарственной терапии*, (3), 57–61.

- Попков, В. А., Решетняк, В. Ю., & Краснюк, И. И. (2009). Твёрдые дисперсии с полиэтиленгликолями в фармации. *Фармация*, (3), 39–42. <https://doi.org/10.17308/kcmf.2020.22/2820>
- Терентьева, О. А., Теслев, А. А., & Логинов, А. А. (2016). Современные подходы к повышению биологической доступности малорастворимых лекарственных средств. *Sciences of Europe*, 7–2(7), 27–31.
- Терентьева, О. А., Вайнштейн, В. А., Флисюк, Е. В., & Генералова, Ю. Э. (2020). Разработка таблеток, содержащих гигроскопичное активное вещество, с применением твердых дисперсий. *Разработка и регистрация лекарственных средств*, 9(1), 23–28.
- Agung, W., Wahyuni, R., Octavia, M. D., & Rivai, H. (2021). Review: Increased dissolution rate ofloxacin in solid dispersion systems. *International Journal of Medicine and Pharmaceutical Sciences*, (4), 31–39. <https://doi.org/10.47760/IJPSM.2021.V06I01.003>
- Amidon, G. L., Lennernas, H., Shah, V. P., & Crison, J. R. (1995). Theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*, (12), 413–420.
- Chiou, W. L., & Riegelman, S. (1970). Oral absorption of griseofulvin in dogs: increased absorption via solid dispersion in polyethyleneglycol-6000. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 59(7), 937–942. <https://doi.org/10.1002/jps.2600590703>
- Chutimaworapan, S., Ritthidej, G. C., Yonemochi, E., Oguchi, T., & Yamamoto, K. (2000). Effect of water-soluble carriers on dissolution characteristics of ofloxacin solid dispersions. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 156(2), 175–180. <https://doi.org/10.1081/ddc-100100985>
- De, P. S., Basudev, S., & Soumen, R. (2020). Enhancement of Dissolution rate and stability study of Ofloxacin Solid dispersion. *Der Pharmacia Sinica*, 29(5), 169–181.
- Dewan I., Hossain M. A., & Islam A. (2012). Formulation and evaluation of solid dispersions of carvedilol, a poorly water-soluble drug by using different polymers. *International Journal of Research in Pharmacy & Chemistry*, 2(3), 585–593.
- Dumbre, K. A., Gadhav, M., & Gaikwad, D. (2014). Development, evaluation & characterization of surface solid dispersion for solubility & dissolution enhancement of Nifedipinenac. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and development*, 2(3), 70–77.
- Ewing, A. V., Clarke, G. S., & Kazarian, S. G. (2014). Stability of indomethacin with relevance to the release from amorphous solid dispersions studied with ATR-FTIR spectroscopic imaging. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60, 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.05.001>
- Hasegawa, S., Hamaura, T., Furuyama, N., Kusai, A., Yonemochi, E., & Terada, K. (2005). Effects of water content in physical mixture and heating temperature on crystallinity of troglitazone-PVP K30 solid dispersions prepared by closed melting method. *International Journal of Pharmaceutics*, 302(1–2), 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.06.021>
- Huang, J., Wigent, R. J., Bentzley, C. M., & Schwartz, J. B. (2006). Nifedipine solid dispersion in microparticles of ammonio methacrylate copolymer and ethylcellulose binary blend for controlled drug delivery: Effect of drug loading on release kinetics. *International Journal of Pharmaceutics*, 319(1–2), 44–54. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.03.035>
- Jagdale, S. C., Jadhav V. N., Chabukswar A. R., & Kuchekar, B. S. (2012). Solubility enhancement, physicochemical characterization and formulation of fast-dissolving tablet of nifedipine-betacyclodextrin complexes. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 48, 131–145. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502012000100015>
- Janssens, S., Denivelle, S., Rombaut, P., & Van den Mooter, G. (2008). Influence of polyethylene glycol chain length on compatibility and release characteristics of ternary solid dispersions of itraconazole in polyethylene glycol/hydroxypropylmethylcellulose 2910 E5 blends. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 35(3), 203–210. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2008.06.014>
- Kanagale, P., Patel, V., Venkatesan, N., Jain, M., Patel, P., & Misra, A. (2008). Pharmaceutical development of solid dispersion based osmotic drug delivery system for nifedipine. *Current Drug Delivery*, 5(4), 306–311. <https://doi.org/10.2174/156720108785914998>
- Kantamaneni, R. D., Nagakanyaka, D. P., & Shaik, I. P. (2013). Enhancement of solubility & dissolution rate of telmisartan by spray drying technique. *Indo. American Journal of pharmaceutical Research*, (3), 1683–1689.
- Karataş, A., Yüksel, N., & Baykara, T. (2005). Improved solubility and dissolution rate of piroxicam using gelucire 44/14 and labrasol. *Il Farmaco*, 60(9), 777–782. <https://doi.org/10.1016/j.farmac.2005.04.014>
- Khoo, S.-M., Porter, C. J. H., & Charman, W. N. (2000). The formulation of Halofantrine as either non-solubilising PEG 6000 or solubilising lipid based solid dispersions: Physical stability and absolute bioavailability assessment. *International Journal of Pharmaceutics*, 205(1–2), 65–78. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(00\)00485-3](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(00)00485-3)
- Kumar Ashwini, G., Choudhary, R. K., & Chaitanya, C. (2011). Enhancement of solubility & dissolution rate of irbesartan by solid dispersion technique. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 4(2), 36–40.
- Law, S. L., Lo, W. Y., Lin, F. M., & Chaing, C. H. (1992). Dissolution and absorption of nifedipine in polyethylene glycol solid dispersion containing phosphatidylcholine. *International Journal of Pharmaceutics*, 161–166. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(92\)90056-8](https://doi.org/10.1016/0378-5173(92)90056-8)
- Mogal, S. A, Gurjar, P. N, Yamgar D.S., & Kamod A.C. (2012). Solid dispersion technique for improving solubility of some poorly soluble drug. *Der Pharmacia Lettre*, 4(5), 1574–1586.
- Nagarajan, K., Gopal Rao, M., Satyagit, D., Pavithra, R., & Sweetha, G. (2010). Formulation and dissolution studies of solid dispersions of ofloxacin. *Indian Journal of Novel Drug Delivery*, 2(3), 96–98.
- Negi, M., Shukla, V. K., & Easwari, T. S. (2014). Preparation and evaluation of ofloxacin sustained released gastro retentive floating microspheres. *UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences*, 2(4), 19–24. <https://doi.org/10.20510/ukjpb/2/i4/91954>
- Okonogi, S., Oguchi, T., Yonemochi, E., Puttipipatkachorn, S., & Yamamoto, K. (1997). Improved dissolution of ofloxacin via solid dispersion. *International Journal of Pharma-*

- ceutics, 28(7), 795–807. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(97\)00196-8](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(97)00196-8)
- Preetham, A. C., & Satish, C. S. (2011). Formulation of a poorly water-soluble drug sirolimus in solid dispersions to improve dissolution. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 32, 778–783.
- Rao, B. A., Shivalingam, M. R., Reddy, Y. V. K., Rao, S., & Sunitha, N. (2010). Formulation and evaluation of aceclofenac solid dispersions for dissolution rate enhancement. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 2(2), 146–150.
- Sadeek, S., Zordok, W., & El-Shwiniy, W. (2013). Synthesis, characterization, dft modeling and antimicrobial studies on the Ti(IV), Y(III) and Ce(IV) ofloxacin solid complexes. *Journal of the Korean Chemical Society*, 57(5), 574. <https://doi.org/10.5012/jkcs.2013.57.5.574>
- Saffoon, N., Uddin, R., Huda, N. H., & Sutradhar, K. B. (2011). Enhancement of oral bioavailability and solid dispersion: a review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(7), 13–20.
- Saritha, N., & Jaya, S. (2017) Preparation and evaluation of solid dispersions of ofloxacin. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 16(6), 1116–1154. <https://doi.org/10.20959/wjpr201716-10284>
- Tekade, A. R., & Yadav, J. N. (2020). A review on solid dispersion and carriers used therein for solubility enhancement of poorly water-soluble drugs. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 10(3), 359–369. <https://doi.org/10.34172/apb.2020.044>
- Tóth, G., Mohácsi, R., Rácz, Á., Rusu, A., Horváth, P., Szente, L., Béni, S., & Noszál, B. (2012). Equilibrium and structural characterization of ofloxacin–cyclodextrin complexation. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 77, 291–300. <https://doi.org/10.1007/s10847-012-0245-2>
- Tran, T. T., Tran, P. H., Lim, J., Park, J. B., Choi, S. K. & Lee, B. J. (2010). Physicochemical principles of controlled release solid dispersion containing a poorly water-soluble drug. *Therapeutic Delivery*, 1(1), 51–62. <https://doi.org/10.4155/tde.10.3>
- Uddin, R., Saffoon, N., Huda, N. H., & Jhanker, Y. M. (2010). Effect of water soluble polymers on dissolution enhancement of ibuprofen solid dispersions prepared by fusion method. *Stamford Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3(1), 63–67. <https://doi.org/10.3329/sjps.v3i1.6801>
- Urbanetz, N. A. (2006). Stabilization of solid dispersions of ni-modipine and polyethylene glycol 2000. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28(1–2), 67–76. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2005.12.009>
- Vasconcelos, T., Sarmento, B., & Costa, P. (2007). Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water-soluble drugs. *Drug Discovery Today*, 12(23/24), 1068–1075.
- Vilhelmsen, T., Eliassen, H., & Schaefer, T. (2005). Effect of a melt agglomeration process on agglomerates containing solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*, 303(1–2), 132–142. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.07.012>
- Vinay, V. N. V., Venkatesh, K., Phanindra, K., Keerthi, S., & Swatha, K. (2012). Formulation and evaluation of solid dispersions of fenofibrate for dissolution enhancement. *Journal of Chemical & Pharmaceutical Research*, 4(11), 4752–4756.
- Vippagunta, S. R., Wang, Z., Hornung, S., & Krill, S. L. (2007). Factors affecting the formation of eutectic solid dispersions and their dissolution behavior. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 303(1–2), 294–304. <https://doi.org/10.1002/jps.20754>
- Wang, X., Michoel, A., & Van den Mooter, G. (2005). Solid state characteristics of ternary solid dispersions composed of PVP VA64, Myrj 52 and itraconazole. *International Journal of Pharmaceutics*, 303(1–2), 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.07.002>
- Wei, Y. M., Xue, Z. K., Wango, P. & Zhao, L. (2013). Formulation and pharmacokinetic evaluation of once daily sustained released system of ofloxacin with solid dispersion & coating techniques. *Archives of Pharmacol Research*, 36(7), 864–73. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0076-8>
- Yao, W.-W., Bai, T.-C., Sun, J.-P, Zhu, C.-W., Hu, J., & Zhang, H.-L. (2005). Thermodynamic properties for the system of silybin and polyethyleneglycol-6000. *Thermochimica Acta*, 437(1), 17–20. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2005.06.012>
- Younis, M. (2017). Sold dispersion technology, a contemporary overview on a well-established technique. *Universal Journal of Pharmaceutical Research*, 2(3), 15–19. <https://doi.org/10.22270/ujpr.v2i3.RW1>
- Yoshihashi, Y., Iijima, H., Yonemochi, E., & Terada, K. (2006). Estimation of physical stability of amorphous solid dispersion using differential scanning calorimetry. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 85, 689–692.

REFERENCES

- Ananyeva, E. P., Baranov, S. S., Karavaeva, A. V., Borisenko, M. S., Solovskiy, M. V., Zakharova, N. V., Prazdnikova, T. A., & Tarabukina, E. B. (2014). Polymer complexes of ofloxacin and their antibacterial activity. *Antibiotiki i himioterapiya* [Antibiotics and Chemotherapy], (11–12), 3–6.
- Belyatskaya, A. V., Krasnyuk (Jr.), I. I., Krasnyuk, I. I., Stepanova, O. I., Abgaryan, Zh. A., Kudinova, T. P., Vorobyov, A. N., & Nesterenko, I. S. (2019). Study of the solubility of ketoprofen from solid dispersions with polyvinylpyrrolidone. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 2: Himiya* [Bulletin of the Moscow University. Series 2: Chemistry], 60(2), 124–131.
- Belyatskaya, A. V., Krasnyuk (Jr.), I. I., Elagina, A. O., Krasnyuk, I. I., Kashlikova, I. M., Stepanova, O. I., Vorobyov, A. N., Kuzmenko, A. N., Iskenderova, S. G. G., & Kannieva, D. R. (2020). Study of the solubility of furazolidone from solid dispersions with polyvinylpyrrolidone. *Vestnik Moskovskogo universiteta. Seriya 2: Himiya* [Bulletin of Moscow University. Series 2: Chemistry], 61(1), pp. 52–56.
- Bochkov, P. O., Shevchenko, R. V., Litvin, A. A., Kolyvanov, G. B., & Zherdev, V. P. (2016). Factors affecting the bioavailability of drugs. *Farmakokinetika i farmakodinamika* [Pharmacokinetics and pharmacodynamics], (1), 12–20.

- Gulyakin, I. D., Nikolaeva, E. V., Sanarova, E. V., Lantsova, A. V., Obrotova, N. A. (2014). The use of pharmaceutical technology to increase the bioavailability of drugs. *Rossiiskij bioterapevticheskij zhurnal* [Russian Journal of Biotherapy], 13(3), 101–108.
- Elagina, A. O., Belyatskaya, A. V., Krasnyuk (Jr.), I. I., Krasnyuk, I. I., Stepanova, O. I., Fateeva, T. V., Smolyarchuk, E. A., Kozin, S. V., Plahotnaya, O. N., Rostopchina, O. V., & Rau, D. V. (2022). Development of the composition and technology of effervescent tablets with a solid dispersion of a nitrofurant derivative. *Farmaciya i farmakologiya* [Pharmacy and pharmacology], 10(1), 55–68. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2022-10-1-55-68>
- Krasnyuk, I. I. (2009). Influence of solid dispersions on the solubility of antibiotics. *Himiko-farmaceuticheskij zhurnal* [Chemical Pharmaceutical Journal], 43(4), 48–50. <https://doi.org/10.30906/0023-1134-2009-43-4-48-50>
- Krasnyuk (Jr.), I. I., Naryshkin, S. R., Krasnyuk, I. I., Belyatskaya, A. V., Stepanova, O. I., Bobrov, I. S., Yankova, V. G., Rau, D. V., & Vorobiev, A. N. (2021). Effect of solid dispersions on the solubility of metronidazole. *Farmaciya i farmakologiya* [Pharmacy and pharmacology], 9(3), 195–204. <https://doi.org/10.19163/2307-9266-2021-9-3-195-204>
- Novikov, V. E. (2008). Pharmacology of quinolones and fluoroquinolones. *Obzory po klinicheskoy farmakologii i lekarstvennoj terapii* [Reviews of clinical pharmacology and drug therapy], (3), 57–61.
- Popkov, V. A., Reshetnyak, V. Yu., & Krasnyuk, I. I. (2009). Solid dispersions with polyethylene glycols in pharmacy. *Farmaciya* [Pharmacy], (3), 39–42. <https://doi.org/10.17308/kcmf.2020.22/2820>
- Terent'eva, O. A., Teslev, A. A., & Loginov, A. A. (2016). Modern approaches to increasing the bioavailability of poorly soluble drugs. *Sciences of Europe*, 7–2(7), 27–31.
- Terentyeva, O. A., Weinstein, V. A., Flisyuk, E. V., & Generalova, Y. E. (2020). Development of tablets containing a hygroscopic active substance using solid dispersions. *Razrabotka i registraciya lekarstvennyh sredstv* [Drug development and registration], 9(1), 23–28.
- Agung, W., Wahyuni, R., Octavia, M. D., & Rivai, H. (2021). Review: Increased dissolution rate ofloxacin in solid dispersion systems. *International Journal of Medicine and Pharmaceutical Sciences*, (4), 31–39. <https://doi.org/10.47760/IJPSM.2021.V06I01.003>
- Amidon, G. L., Lennernas, H., Shah, V. P., & Crison, J. R. (1995). Theoretical basis for a biopharmaceutical drug classification: the correlation of in vitro drug product dissolution and in vivo bioavailability. *Pharmaceutical Research*, (12), 413–420.
- Chiou, W. L., & Riegelman, S. (1970). Oral absorption of griseofulvin in dogs: increased absorption via solid dispersion in polyethyleneglycol-6000. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 59(7), 937–942. <https://doi.org/10.1002/jps.2600590703>
- Chutimaworapan, S., Ritthidej, G. C., Yonemochi, E., Oguchi, T., & Yamamoto, K. (2000). Effect of water-soluble carriers on dissolution characteristics of ofloxacin solid dispersions. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 156(2), 175–180. <https://doi.org/10.1081/ddc-100100985>
- De, P. S., Basudev, S., & Soumen, R. (2020). Enhancement of Dissolution rate and stability study of Ofloxacin Solid dispersion. *Der Pharmacia Sinica*, 29(5), 169–181.
- Dewan I., Hossain M. A., & Islam, A. (2012). Formulation and evaluation of solid dispersions of carvedilol, a poorly water-soluble drug by using different polymers. *International Journal of Research in Pharmacy & Chemistry*, 2(3), 585–593.
- Dumbre, K. A., Gadhave, M., & Gaikwad, D. (2014). Development, evaluation & characterization of surface solid dispersion for solubility & dissolution enhancement of Nifedipinenac. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and development*, 2(3), 70–77.
- Ewing, A. V., Clarke, G. S., & Kazarian, S. G. (2014). Stability of indomethacin with relevance to the release from amorphous solid dispersions studied with ATR-FTIR spectroscopic imaging. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60, 64–71. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2014.05.001>
- Hasegawa, S., Hamaura, T., Furuyama, N., Kusai, A., Yonemochi, E., & Terada, K. (2005). Effects of water content in physical mixture and heating temperature on crystallinity of troglitazone-PVP K30 solid dispersions prepared by closed melting method. *International Journal of Pharmaceutics*, 302(1–2), 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.06.021>
- Huang, J., Wigent, R. J., Bentzley, C. M. & Schwartz, J. B. (2006). Nifedipine solid dispersion in microparticles of ammonio methacrylate copolymer and ethylcellulose binary blend for controlled drug delivery: Effect of drug loading on release kinetics. *International Journal of Pharmaceutics*, 319(1–2), 44–54. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.03.035>
- Jagdale, S. C., Jadhav V. N., Chabukswar A. R., & Kuchekar, B. S. (2012). Solubility enhancement, physicochemical characterization and formulation of fast-dissolving tablet of nifedipine-betacyclodextrin complexes. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 48, 131–145. <https://doi.org/10.1590/S1984-82502012000100015>
- Janssens, S., Denivelle, S., Rombaut, P., & Van den Mooter, G. (2008). Influence of polyethylene glycol chain length on compatibility and release characteristics of ternary solid dispersions of itraconazole in polyethylene glycol/hydroxypropylmethylcellulose 2910 E5 blends. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 35(3), 203–210. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2008.06.014>
- Kanagale, P., Patel, V., Venkatesan, N., Jain, M., Patel, P., & Misra, A. (2008). Pharmaceutical development of solid dispersion based osmotic drug delivery system for nifedipine. *Current Drug Delivery*, 5(4), 306–311. <https://doi.org/10.2174/156720108785914998>
- Kantamaneni, R. D., Nagakanyaka, D. P., & Shaik, I. P. (2013). Enhancement of solubility & dissolution rate of telmisartan by spray drying technique. *Indo. American Journal of pharmaceutical Research*, 3, 1683–1689.
- Karataş, A., Yüksel, N., & Baykara, T. (2005). Improved solubility and dissolution rate of piroxicam using gelucire 44/14 and labrasol. *Il Farmaco*, 60(9), 777–782. <https://doi.org/10.1016/j.farmac.2005.04.014>
- Khoo, S.-M., Porter, C. J. H., & Charman, W. N. (2000). The formulation of Halofantrine as either non-solubilising PEG 6000 or solubilising lipid based solid dispersions: Physical stability and absolute bioavailability assessment. *Internation-*

- tional Journal of Pharmaceutics*, 205(1–2), 65–78. [https://doi.org/10.1016/s0378-5173\(00\)00485-3](https://doi.org/10.1016/s0378-5173(00)00485-3)
- Kumar Ashwini, G., Choudhary, R. K., & Chaitanya, C. (2011). Enhancement of solubility & dissolution rate of irbesartan by solid dispersion technique. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 4(2), 36–40.
- Law, S. L., Lo, W. Y., Lin, F. M., & Chaing, C. H. (1992). Dissolution and absorption of nifedipine in polyethylene glycol solid dispersion containing phosphatidylcholine. *International Journal of Pharmaceutics*, 161–166. [https://doi.org/10.1016/0378-5173\(92\)90056-8](https://doi.org/10.1016/0378-5173(92)90056-8)
- Mogal, S. A, Gurjar, P. N, Yamgar D.S., & Kamod A.C. (2012). Solid dispersion technique for improving solubility of some poorly soluble drug. *Der Pharmacia Lettre*, 4(5), 1574–1586.
- Nagarajan, K., Gopal Rao, M., Satyagit, D., Pavithra, R., & Sweatha, G. (2010). Formulation and dissolution studies of solid dispersions of ofloxacin. *Indian Journal of Novel Drug Delivery*, 2(3), 96–98.
- Negi, M., Shukla, V. K., & Easwari, T. S. (2014). Preparation and evaluation of ofloxacin sustained released gastro retentive floating microspheres. *UK Journal of Pharmaceutical and Biosciences*, 2(4), 19–24. <https://doi.org/10.20510/ukjpb/2/i4/91954>
- Okonogi, S., Oguchi, T., Yonemochi, E., Puttipipatkachorn, S., & Yamamoto, K. (1997). Improved dissolution of ofloxacin via solid dispersion. *International Journal of Pharmaceutics*, 28(7), 795–807. [https://doi.org/10.1016/S0378-5173\(97\)00196-8](https://doi.org/10.1016/S0378-5173(97)00196-8)
- Preetham, A. C., & Satish, C. S. (2011). Formulation of a poorly water-soluble drug sirolimus in solid dispersions to improve dissolution. *Journal of Dispersion Science and Technology*, 32, 778–783.
- Rao, B. A., Shivalingam, M. R., Reddy, Y. V. K., Rao, S., & Sunitha, N. (2010). Formulation and evaluation of aceclofenac solid dispersions for dissolution rate enhancement. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 2(2), 146–150.
- Sadeek, S., Zordok, W., & El-Shwiniy, W. (2013). Synthesis, characterization, dft modeling and antimicrobial studies on the Ti(IV), Y(III) and Ce(IV) ofloxacin solid complexes. *Journal of the Korean Chemical Society*, 57(5), 574. <https://doi.org/10.5012/jkcs.2013.57.5.574>
- Saffoon, N., Uddin, R., Huda, N. H., & Sutradhar, K. B. (2011). Enhancement of oral bioavailability and solid dispersion: a review. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 1(7), 13–20.
- Saritha, N., & Jaya, S. (2017) Preparation and evaluation of solid dispersions of ofloxacin. *World Journal of Pharmaceutical Research*, 16(6), 1116–1154. <https://doi.org/10.20959/wjpr201716-10284>
- Tekade, A. R., & Yadav, J. N. (2020). A review on solid dispersion and carriers used therein for solubility enhancement of poorly water-soluble drugs. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 10(3), 359–369. <https://doi.org/10.34172/apb.2020.044>
- Tóth, G., Mohácsi, R., Rácz, Á., Rusu, A., Horváth, P., Szente, L., Béni, S., & Noszá, B. (2012). Equilibrium and structural characterization of ofloxacin–cyclodextrin complexation. *Journal of Inclusion Phenomena and Macrocyclic Chemistry*, 77, 291–300. <https://doi.org/10.1007/s10847-012-0245-2>
- Tran, T. T., Tran, P. H., Lim, J., Park, J. B., Choi, S. K. & Lee, B. J. (2010). Physicochemical principles of controlled release solid dispersion containing a poorly water-soluble drug. *Therapeutic Delivery*, 1(1), 51–62. <https://doi.org/10.4155/tde.10.3>
- Uddin, R., Saffoon, N., Huda, N. H., & Jhanker, Y. M. (2010). Effect of water soluble polymers on dissolution enhancement of ibuprofen solid dispersions prepared by fusion method. *Stamford Journal of Pharmaceutical Sciences*, 3(1), 63–67. <https://doi.org/10.3329/sjps.v3i1.6801>
- Urbanetz, N. A. (2006). Stabilization of solid dispersions of nimodipine and polyethylene glycol 2000. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28(1–2), 67–76. <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2005.12.009>
- Vasconcelos, T., Sarmiento, B., & Costa, P. (2007). Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water-soluble drugs. *Drug Discovery Today*, 12(23/24), 1068–1075.
- Vilhelmsen, T., Eliassen, H., & Schaefer, T. (2005). Effect of a melt agglomeration process on agglomerates containing solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*, 303(1–2), 132–142. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.07.012>
- Vinay, V. N. V., Venkatesh, K., Phanindra, K., Keerthi, S., & Swatha, K. (2012). Formulation and evaluation of solid dispersions of fenofibrate for dissolution enhancement. *Journal of Chemical & Pharmaceutical Research*, 4(11), 4752–4756.
- Vippagunta, S. R., Wang, Z., Hornung, S., & Krill, S. L. (2007). Factors affecting the formation of eutectic solid dispersions and their dissolution behavior. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 303(1–2), 294–304. <https://doi.org/10.1002/jps.20754>
- Wang, X., Michoel, A., & Van den Mooter, G. (2005). Solid state characteristics of ternary solid dispersions composed of PVP VA64, Myrj 52 and itraconazole. *International Journal of Pharmaceutics*, 303(1–2), 54–61. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2005.07.002>
- Wei, Y. M., Xue, Z. K., Wango, P. & Zhao, L. (2013). Formulation and pharmacokinetic evaluation of once daily sustained released system of ofloxacin with solid dispersion & coating techniques. *Archives of Pharmacal Research*, 36(7), 864–73. <https://doi.org/10.1007/s12272-013-0076-8>
- Yao, W.-W., Bai, T.-C., Sun, J.-P, Zhu, C.-W., Hu, J., & Zhang, H.-L. (2005). Thermodynamic properties for the system of silybin and polyethyleneglycol- 6000. *Thermochimica Acta*, 437(1), 17–20. <https://doi.org/10.1016/j.tca.2005.06.012>
- Younis, M. (2017). Sold dispersion technology, a contemporary overview on a well-established technique. *Universal Journal of Pharmaceutical Research*, 2(3), 15–19. <https://doi.org/10.22270/ujpr.v2i3.RW1>
- Yoshihashi, Y., Iijima, H., Yonemochi, E., & Terada, K. (2006). Estimation of physical stability of amorphous solid dispersion using differential scanning calorimetry. *Journal of Thermal Analysis and Calorimetry*, 85, 689–692.