



## Teknik Peningkatan Kelarutan Bahan Aktif Farmasi Ibuprofen

M. Ramadhan Saputro

Departemen Farmasetika dan Teknologi Farmasi, Universitas Bhakti Kencana  
Bandung, Bandung 40614, Indonesia

Alamat: Jalan Soekarno Hatta No. 754, Kota Bandung

Korespondensi penulis: [m.ramadhan@bku.ac.id](mailto:m.ramadhan@bku.ac.id)

**Abstract.** *Ibuprofen is the first NSAID class of drug that is non-selective and has a drug mechanism of action by inhibiting the cyclooxygenase enzyme which produces inflammatory prostaglandins in the COX-1 section. The characteristics of ibuprofen as an active pharmaceutical ingredient include BCS class II (low solubility, high permeability). Drug solubility and permeability are very important in determining bioavailability and bioequivalence. The aim of this paper is to provide an overview of the techniques used to increase drug solubility, dissolution rate and stability, particularly ibuprofen. This article was compiled from primary sources that have been published online through Science Direct by including the keywords co-crystal ibuprofen, solid ibuprofen dispersion, co-amorphous Ibuprofen, ibuprofen nanoparticle. From this review, it was found that there are techniques to increase drug solubility, dissolution rate and stability, namely co-amorphous, co-crystalline and nanoparticle. The successful development of the active pharmaceutical ingredient Ibuprofen with the problem of low water solubility from the technique used, resulting in an increase in the dissolution rate of the active pharmaceutical ingredient Ibuprofen.*

**Keywords:** *co-amorphous, co-crystalline, nanoparticle.*

**Abstrak.** Ibuprofen adalah obat golongan NSAID pertama kali, yang bersifat nonselektif dan memiliki mekanisme kerja obat dengan cara memblokir enzim siklooksigenase yang menghasilkan inflamator prostaglandin dibagian COX-1. Karakteristik ibuprofen sebagai bahan aktif farmasi termasuk kategori BCS kelas II (kelarutan rendah, permeabilitas tinggi). Kelarutan dan permeabilitas obat sangat penting dalam menentukan ketersediaan hayati dan kesetaraan hayati. Tujuan penulisan ini memberikan pandangan terkait teknik – teknik yang digunakan dalam peningkatan kelarutan obat, laju disolusi dan stabilitas khususnya ibuprofen. Artikel ini disusun dari sumber primer yang telah dipublikasi secara online melalui Science Direct dengan memasukkan kata kunci co-crystal ibuprofen, ibuprofen solid dispersion, co-amorphous Ibuprofen, ibuprofen nanoparticle. Dari review ini ditemukan terdapat teknik dalam peningkatan kelarutan obat, laju disolusi dan stabilitas yaitu ko-amorf, ko-kristal, dan nanopartikel. Keberhasilan dalam mengembangkan bahan aktif farmasi Ibuprofen dengan masalah kelarutan terhadap air rendah dari teknik yang digunakan, sehingga memperoleh hasil peningkatan laju disolusi pada bahan aktif farmasi Ibuprofen tersebut.

**Kata kunci:** ko-amorf, ko-kristal, nanopartikel.

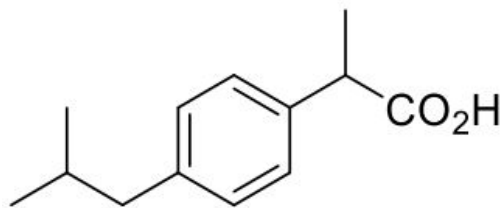
### LATAR BELAKANG

Ibuprofen pertama kali diresepkan pada tahun 1969 bertempat di Inggris, pada tahun 1974 di Amerika. Pada tahun 1980 beralih status menjadi obat bebas (OTC), khasiat ibuprofen sendiri adalah sebagai obat antinyeri (analgetik) (Varrassi *et al.*, 2020). Ibuprofen adalah obat golongan NSAID pertama kali, yang bersifat nonselektif dan memiliki mekanisme

Received Desember 30, 2023; Accepted Januari 30, 2024; Published Februari 29, 2024

\* M. Ramadhan Saputro, [m.ramadhan@bku.ac.id](mailto:m.ramadhan@bku.ac.id)

kerja obat dengan cara memblokir enzim siklooksigenase yang menghasilkan inflamator prostaglandin dibagian COX-1 (Varrassi *et al.*, 2020). Namun dengan sifatnya nonselektif ibuprofen juga menghambat prostaglandin dibagian COX-2, sehingga memiliki efek samping obat berupa penyakit gastrointestinal dan kardiovaskular (Patrono, 2016). Berikut struktur Ibuprofen:



Gambar 1. Struktur Ibuprofen (Ha and Paek, 2021)

Karakteristik ibuprofen sebagai bahan aktif farmasi termasuk kategori BCS kelas II (kelarutan rendah, permeabilitas tinggi) (Shohin *et al.*, 2011). Panduan WHO menyatakan bahwa ibuprofen sangat lemah kelarutannya pada pH asam seperti 1,2 dan 4,5 (Shohin *et al.*, 2011). Kelarutan dan permeabilitas obat sangat penting dalam menentukan ketersediaan hayati dan kesetaraan hayati (Mali and Karande, 2021). BCS mengevaluasi tiga aspek utama yang menentukan ketersediaan hayati dari produk obat oral padat Immediate Release (IR): kelarutan, permeabilitas usus, dan laju disolusi, berdasarkan kombinasi parameter ini dan sifat disolusi produk obat secara *in vitro* (Mali and Karande, 2021). Efisiensi terapeutik suatu obat bergantung pada bioavailabilitasnya, yang berhubungan langsung dengan kelarutannya dalam air, beberapa studi terbaru melaporkan bahwa hingga 70% obat baru dan hingga 40% obat yang dipasarkan menunjukkan kelarutan yang buruk dalam air, sehingga menyebabkan rendahnya bioavailabilitas dan seringkali laju disolusi bervariasi (Mali and Karande, 2021).

Tantangan para ilmuwan farmasi saat ini harus mampu mengembangkan berbagai metode yang membantu meningkatkan kelarutan obat kristal yang sulit larut dalam air untuk mencapai bioavailabilitas yang cukup tinggi setelah pemberian oral (Bhalani *et al.*, 2022). Beberapa metode yang dilakukan dalam peningkatan kelarutan suatu obat yang sukar larut dalam air seperti pengaturan pH, pembentukan garam, nanopartikel, kokristal dan dispersi padat (Baghel, Cathcart and O'Reilly, 2016). Pembentukan garam merupakan

metode termudah dalam upaya peningkatan kelarutan suatu senyawa, namun metode ini menjadi kurang efektif karena pengaplikasiannya yang hanya berlaku pada beberapa zat aktif tertentu (Baghel, Cathcart and O'Reilly, 2016). Pengembangan ibuprofen untuk meningkatkan kelarutan dalam berbagai jurnal penelitian dilakukan seperti hal tersebut. Oleh karena itu tujuan review artikel ini memberikan pandangan terkait teknik – teknik yang digunakan dalam peningkatan kelarutan obat, laju disolusi dan stabilitas khususnya ibuprofen.

## **METODE PENELITIAN**

Metode yang digunakan dalam penulisan artikel review ini adalah metode studi literatur jurnal penelitian. Sumber primer yang digunakan telah dipublikasi secara online melalui Science Direct dengan memasukkan kata kunci co-crystal ibuprofen, ibuprofen solid dispersion, co-amorphous Ibuprofen, ibuprofen nanoparticle. Dengan kriteria inklusi hanya jurnal berbahasa inggris, jurnal yang terbit 10 tahun terakhir dengan jumlah sebanyak 23 jurnal penelitian.

## **PEMBAHASAN**

### **1. Dispersi Padat Amorf**

Dispersi padat amorf adalah salah satu metode dalam peningkatan kelarutan bahan aktif farmasi yang memiliki kelarutan rendah terhadap air (Singh and Van den Mooter, 2016). Teknik ini pertama kali diperkenalkan oleh Sekiguchi dan Obi pada tahun 1961 melalui pembentukan campuran eutektik suphatiazole dengan zat tambahan yang larut dalam air (Chen *et al.*, 2018). Sejak saat itu Teknik ini menjadi salah satu pilihan dalam meningkatkan kelarutan (Chen *et al.*, 2018). Teknik dispersi padat amorf telah terbukti mengubah sifat akhir padatan seperti stabilitas, laju disolusi dan tampilan morfologi (Solomon *et al.*, 2019).

Penelitian yang dilakukan oleh Ziaee dkk tahun 2019 mengembangkan bahan aktif farmasi ibuprofen (IBU) yang dikenal memiliki kelarutan yang rendah (BCS Kelas 2) dengan menambahkan eksipien hypromellose phthalate (HPMCP) dan hypromellose acetate succinate (HPMCAS) (Ziaee *et al.*, 2019). Peneliti melakukan perbandingan uji disolusi dan sifat fisikokimia dengan 3 metode yang digunakan yaitu

electrospinning (ES), spray drying (SD, dan rotary evaporation (RE) (Ziaee *et al.*, 2019).

Hasil penelitian menunjukkan pengujian sifat fisikokimia dengan PXRD menyatakan, sampel ibuprofen:eksipien (1:9) dengan metode SD, ES dan RE semuanya berbentuk amorf, karena tidak terdapat puncak ibuprofen kristalin (Ziaee *et al.*, 2019), namun hal ini dilakukan pengujian lanjutan dengan DSC untuk mengkonfirmasi keberadaan suhu transisi kaca (Tg). Ibuprofen murni memiliki puncak endotermik tunggal (titik leleh) pada suhu 75,45 °C (Ghosh *et al.*, 2011). Suhu transisi kaca HPMCAS dan HPMCP telah dilaporkan masing-masing pada 120 °C dan 138 °C, namun Tg dari IBU-HPMCAS (1:9) amorf adalah antara 71-79 °C terlepas dari teknik pemrosesan yang digunakan yaitu SD, ES dan RE. Dalam sampel amorf IBU-HPMCP (1:9) Tg yang terdeteksi diamati antara 62-64°C (Ziaee *et al.*, 2019). Penyimpangan Tg yang terjadi antara sampel dengan eksipien yang berbeda dapat diasumsikan karena meningkatnya percabangan HPMCAS dibandingkan dengan HPMCP (Donnelly *et al.*, 2015). Sampel kristal menunjukkan titik leleh dengan suhu awal sekitar 51 °C hingga 72 °C (Donnelly *et al.*, 2015). Adanya gugus donor dan akseptor ikatan hidrogen dalam struktur ibuprofen dapat meningkatkan terjadinya ikatan hidrogen dengan kedua polimer tersebut (Donnelly *et al.*, 2015). Hasil DSC ditemukan telah terjadinya penurunan titik leleh yang lebih besar pada sampel IBU:HPMCAS menunjukkan bahwa IBU lebih mudah bercampur dengan HPMCAS dibandingkan dengan HPMCP (Donnelly *et al.*, 2015). Berdasarkan penelitian sebelumnya terkait evaluasi kekuatan ikatan hidrogen pada polimer, HPMCAS memiliki kekuatan donor ikatan hidrogen terbilang sangat kuat, sedangkan HPMCP hanya memiliki kekuatan donor ikatan hidrogen yang kuat (Wegiel *et al.*, 2013). Menurunan titik leleh yang cukup besar antara sampel dengan HPMCAS dapat dihubungkan adanya kelompok donor ikatan hidrogen yang lebih banyak dan lebih kuat dibandingkan dengan HPMCP (Wegiel *et al.*, 2013).

Profil laju disolusi dalam penelitian dengan media larutan buffer pH 7,2 menunjukkan semua sampel meningkat dengan metode SD, ES dan RE dibandingkan dengan IBU murni (Ziaee *et al.*, 2019). Namun ada yang menarik profil pelepasan tercepat diamati dari metode ES memiliki pelepasan paling tinggi ketimbang metode SD dan RE, hal ini dikarenakan peningkatan sifat disolusi sampel yang dibuat dengan

ES sebelumnya telah diamati dan dapat dikaitkan dengan bentuk sampel yang lebih mikro dan nano (Nagy *et al.*, 2015).

Dalam penelitian lain ibuprofen amorf yang dilakukan dengan teknik pembuatan mesoporous silica microparticle (MSM) media larutan buffer pH 6,8 (Mužik *et al.*, 2020), menunjukkan hasil pelepasan disolusi mengalami peningkatan yang sangat tinggi dibandingkan dengan pencampuran fisik (PM) (Mužik *et al.*, 2020). Hal ini karena pembuatan dengan teknik MSM sudah terbukti secara efektif menstabilkan berbagai bahan aktif farmasi dalam bentuk amorf (Mužik *et al.*, 2020), memberikan peningkatan laju disolusi (Šoltys *et al.*, 2016) dan biokompatibilitas (Tang, Li and Chen, 2012).

## **2. Ko-Kristal**

Pembentukan ko-kristal dianggap salah satu strategi dalam meningkatkan kelarutan bahan aktif farmasi dengan tetap dalam keadaan stabil secara fisik dari bentuk kristal (Blagden *et al.*, 2007). Polimorf yang berbeda dapat menghasilkan sifat fisik yang berbeda juga, misalnya seperti kelarutan, stabilitas, laju disolusi dan bioavailabilitas yang dapat berdampak kepada efek terapeutik yang dihasilkan (Guinet, Paccou and E, 2013). Memilih polimorf terbaik dan memastikan stabilitasnya sangat penting, agar menghindari transformasi yang tidak terduga selama pembuatan obat dan penyimpanan (Guinet, Paccou and E, 2013).

Salah satu penelitian yang Guerain dkk (2020) tentang ko-kristal dengan sampel ibuprofen (IBU) dan koformer yang digunakan nicotinamide (N) (Guerain *et al.*, 2020). Nicotinamide, (pyridine-3-carboxamide:  $C_6H_6N_2O$ ), salah satu konformer paling populer yang digunakan untuk merancang kokristal, karena kelarutannya yang tinggi dalam air dan umumnya dianggap sebagai status aman (Guerain *et al.*, 2020). Peneliti melakukan sintesis ko-kristal dengan 3 metode berbeda; (1) Penggilingan, (2) Rekristalisasi dengan campuran lelehan, dan (3) Penguapan (Guerain *et al.*, 2020). Sintesis kokristal IBU:N memberikan peluang untuk menggabungkan efek terapeutik ibuprofen dengan kelarutan nikotinamida yang tinggi. Kokristalisasi IBU:N sangat berguna karena meningkatkan profil laju disolusi (Luis, Soares and Carneiro, 2013).

Pengembangan dalam aspek manufaktur, polimorfisme sangat penting dalam memberikan solusi tentang kelarutan obat, karena bentuk padat yang berbeda

mempunyai sifat fisikokimia yang berbeda (Sood *et al.*, 2014). Faktor yang mempengaruhi dalam bentuk akhir bahan aktif farmasi, seperti suhu, pelarut yang digunakan, waktu paparan dan eksipien (Zhang *et al.*, 2004). Bidang farmasi kokristal semakin diminati, hal karena dapat meningkatkan parameter fisikokimia penting dari bahan aktif farmasi, yang terkhusus berdampak positif pada bioavailabilitas obat (Bommaka *et al.*, 2018). Hal ini sangat menarik dalam kasus bahan aktif farmasi dengan kelarutan air rendah dan/atau permeabel rendah, biasanya diklasifikasikan dalam Biopharmaceutical Classification System (BCS) masing-masing sebagai kelas II dan IV (Babu and Nangia, 2011). Adapun penelitian yang dilakukan oleh Todaro dan Healy (2021) mengembangkan granul Ibuprofen (IBU) ko-kristal dengan metode fluidized bed granulation yang menggunakan koformer Isonicotinamide (INA) (Todaro and Healy, 2021). Hasil studi disolusi yang dilakukan terdapat perbedaan profil disolusi yang diamati, granul IBU:INA menunjukkan pelepasan lebih tinggi ketimbang IBU murni, pelepasan IBU: INA sekitar 60 – 70% pada 30 menit pertama (Todaro and Healy, 2021).

### **3. Nanopartikel**

Nanopartikel adalah salah satu metode yang dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif farmasi (Afzal *et al.*, 2022). Dalam sejarahnya nanopartikel sudah diterapkan sejak tahun 1991 sebagai sistem penghantaran obat tertarget, namun setelah dikembangkan lebih dalam metode ini juga dapat meningkatkan bioavailabilitas bahan aktif farmasi (Afzal *et al.*, 2022). Studi yang dilakukan oleh Hassouna dkk (2019), yang mengembangkan nanopartikel Eudragit yang mengandung Ibuprofen (Hassouna *et al.*, 2019). Distribusi ukuran nanopartikel Eudragit yang mengandung Ibuprofen (9%, 16%, 20%, 23%) memberikan hasil rata – rata  $234 \pm 30$  nm, berdasarkan hasil ini menyatakan bahwa peningkatan kandungan Ibuprofen tampaknya tidak mempengaruhi distribusi ukuran (Hassouna *et al.*, 2019). Sifat termal nanopartikel Eudragit yang terkandung Ibuprofen yang diuji menggunakan DSC, nilai suhu leleh sesuai dengan literatur bahwa Ibuprofen bentuk padatan kristal memiliki suhu leleh kisaran 75 – 78 °C [33,34]. Hasil menunjukkan bahwa ibuprofen berada dalam formulasi 9% Ibu + Eud dan 16% Ibu + Eud tidak terdapat puncak endotermik (Hassouna *et al.*, 2019). Sebaliknya, termogram formulasi 20% Ibu + Eud

dan 23% Ibu + Eud menunjukkan adanya dua puncak endotermik ibuprofen pada 69 °C dan 74 °C. Puncak leleh pada 74 °C menunjukkan adanya dominan kristal Ibuprofen dalam formulasi. Munculnya puncak leleh lainnya pada nilai yang lebih rendah, yaitu 69 °C dapat dijelaskan oleh efek permukaan atau pembentukan kristal yang tidak tersusun sempurna, yang dapat disebabkan oleh interaksi antara ibuprofen dan polimer [35,36]. Pergeseran suhu titik leleh Ibuprofen ke nilai yang lebih rendah setelah melalui proses emulsifikasi-difusi/pengeringan beku dapat dijelaskan dengan pembentukan lamela yang lebih tipis selama rekristalisasi ibuprofen dengan adanya PVA [35,36]. Profil disolusi yang dilakukan pada nanopartikel Eudragit yang terkandung Ibuprofen mengalami peningkatan hingga 94% (9% Ibu:Eud) dan 86% (16% Ibu:Eud) (Sun and Lee, 2013), profil disolusi yang dihasilkan biasanya ditandai dengan efek pegas, awal yang cepat larut dan jenuh [38,39]. Nanopartikel Eudragit terkandung Ibuprofen dilakukan uji stabilitas, karena kekhawatirannya adalah rentan terjadi rekristalisasi selama penyimpanan, selama 12 dan diperiksa menggunakan teknik XRD, studi menunjukkan tidak adanya puncak difraksi pada difraktogram sinar-X dari formulasi 16% Ibu + Eud, hasil ini menguatkan bahwa bentuk nanopartikel dapat meningkatkan stabilitas pada sediaan (Tan and Wang, 2017).

#### 4. Aplikasi Penerapan Meningkatkan Kelarutan Ibuprofen

Adapun beberapa penerapan para ilmuwan dalam meningkatkan kelarutan serta profil laju disolusi bahan aktif farmasi Ibuprofen. Berikut tabel hasil penelitian yang meningkatkan kelarutan Ibuprofen:

**Tabel 1. Hasil Penelitian Meningkatkan Kelarutan Ibuprofen**

No	Judul	Pustaka
1.	Improving the skin penetration and antifebrile activity of ibuprofen by preparing nanoparticles using emulsion solvent evaporation method	(Deng <i>et al.</i> , 2018)
2.	Comparison of wet milling and dry milling routes for ibuprofen pharmaceutical crystals and their impact on pharmaceutical and biopharmaceutical properties	(Kumar <i>et al.</i> , 2018)

3.	Encapsulation of poorly soluble drugs in yeast glucan particles by spray drying improves dispersion and dissolution properties	(Ruphuy <i>et al.</i> , 2020)
4.	Preparation and characterization of multi-component tablets containing coamorphous salts: combining multimodal non-linear optical imaging with established analytical methods	(Ojarinta <i>et al.</i> , 2018)
5.	Solubility and dissolution rate enhancement of ibuprofen by co-milling with polymeric excipients	(Hussain <i>et al.</i> , 2018)
6.	Spray Drying Ternary Amorphous Solid Dispersions of Ibuprofen – An Investigation into Critical Formulation and Processing Parameters	(Ziaee <i>et al.</i> , 2017)
7.	Stabilisation of amorphous ibuprofen in Upsalite, a mesoporous magnesium carbonate, as an approach to increasing the aqueous solubility of poorly soluble drugs	(Zhang, Forsgren and Strømme, 2014)
8.	Testing of fast dissolution of ibuprofen from its electrospun hydrophilic polymer nanocomposites	(Bai <i>et al.</i> , 2021)
9.	Understanding the mechanism of dissolution enhancement for poorly water-soluble drugs by solid dispersions containing Eudragit	(Lin <i>et al.</i> , 2018)
10.	Physical Stability of an Amorphous Sugar Matrix Dried from Methanol as an Amorphous Solid Dispersion Carrier and the Influence of Heat Treatment	(Takeda <i>et al.</i> , 2019)

## KESIMPULAN

Modifikasi bahan aktif farmasi khususnya Ibuprofen dapat dilakukan untuk memperbaiki sifat – sifat yang dimiliki oleh Ibuprofen seperti meningkatkan kelarutan, laju disolusi,



stabilitas hingga efek kerja obat dapat bekerja secara maksimal. Terdapat teknik yang dapat dilakukan seperti ko-amorf, ko-kristal dan nanopartikel untuk menjadi pilihan para ilmuwan dalam mengembangkan sediaan farmasi dengan bahan aktif farmasi yang yaitu BCS kelas II sulit larut dalam air.

### **Daftar Pustaka**

- Afzal, O. *et al.* (2022) 'Nanoparticles in Drug Delivery: From History to Therapeutic Applications', *Nanomaterials*, 12(24), pp. 1–27. doi: 10.3390/nano12244494.
- Albarahmieh, E. (2015) 'An Investigation into the Relationship between Predicted Drug Miscibility and Product Stability for Hot Melt Extruded Systems: Ibuprofen Dispersions in Eudragit RS PO', *MOJ Bioequivalence & Bioavailability*, 1(2), pp. 28–37. doi: 10.15406/mojbb.2015.01.00008.
- Babu, N. J. and Nangia, A. (2011) 'Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystals Published as part of the Crystal Growth & Design 10th Anniversary Perspective', pp. 2662–2679.
- Baghel, S., Cathcart, H. and O'Reilly, N. J. (2016) 'Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs', *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105(9), pp. 2527–2544. doi: 10.1016/j.xphs.2015.10.008.
- Bai, Y. *et al.* (2021) 'Testing of fast dissolution of ibuprofen from its electrospun hydrophilic polymer nanocomposites', *Polymer Testing*, 93(October 2020), p. 106872. doi: 10.1016/j.polymertesting.2020.106872.
- Bhalani, D. V. *et al.* (2022) 'Bioavailability Enhancement Techniques for Poorly Aqueous Soluble Drugs and Therapeutics', *Biomedicines*, 10(9). doi: 10.3390/biomedicines10092055.
- Blagden, N. *et al.* (2007) 'Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates', *Advanced Drug Delivery Reviews*, 59(7), pp. 617–630. doi: 10.1016/j.addr.2007.05.011.
- Bommaka, M. K. *et al.* (2018) 'Entacapone : Improving Aqueous Solubility , Diffusion Permeability and Cocrystal Stability with Theophylline Entacapone : Improving Aqueous Solubility , Diffusion Permeability and Cocrystal Stability with Theophylline'. doi: 10.1021/acs.cgd.8b00921.
- Brough, C. and Williams, R. O. (2013) 'Amorphous solid dispersions and nano-crystal technologies for poorly water-soluble drug delivery', *International Journal of Pharmaceutics*, 453(1), pp. 157–166. doi: 10.1016/j.ijpharm.2013.05.061.
- Chen, Z. *et al.* (2018) 'Surface Enrichment and Depletion of the Active Ingredient in

## Spray Dried Amorphous Solid Dispersions’.

- Deng, Y. *et al.* (2018) ‘Improving the skin penetration and antifebrile activity of ibuprofen by preparing nanoparticles using emulsion solvent evaporation method’, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 114, pp. 293–302. doi: 10.1016/j.ejps.2017.12.024.
- Dewi, F. A., Sopyan, I. and Rusdiana, T. (2021) ‘Pemilihan Jenis Koformer dan Metode Preparasi dalam Sistem Penghantaran Sediaan Ko-Amorf’, *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 8(3), p. 242. doi: 10.25077/jfsfk.8.3.242-257.2021.
- Donnelly, C. *et al.* (2015) ‘Probing the Effects of Experimental Conditions on the Character of Drug-Polymer Phase Diagrams Constructed Using Flory-Huggins Theory’, pp. 167–179. doi: 10.1007/s11095-014-1453-9.
- Farjadian, F. *et al.* (2019) ‘Mesoporous silica nanoparticles: Synthesis, pharmaceutical applications, biodistribution, and biosafety assessment’, *Chemical Engineering Journal*, 359, pp. 684–705. doi: 10.1016/j.cej.2018.11.156.
- Ghosh, I. *et al.* (2011) ‘Comparison of HPMC based polymers performance as carriers for manufacture of solid dispersions using the melt extruder’, *International Journal of Pharmaceutics*, 419(1–2), pp. 12–19. doi: 10.1016/j.ijpharm.2011.05.073.
- Guerain, M. *et al.* (2020) ‘Polymorphism and stability of ibuprofen / nicotinamide cocrystal: The effect of the crystalline synthesis method’, 584(May). doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119454.
- Guinet, Y., Paccou, L. and E, F. D. A. N. (2013) ‘Polymorphic Transformation of Anhydrous Caffeine upon Grinding and Hydrostatic Pressurizing Analyzed by Low-Frequency Raman Spectroscopy’, 102(2), pp. 162–170. doi: 10.1002/jps.
- Ha, M. W. and Paek, S. M. (2021) ‘Recent advances in the synthesis of ibuprofen and naproxen’, *Molecules*, 26(16). doi: 10.3390/molecules26164792.
- Hassouna, F. *et al.* (2019) ‘Multi-scale analysis of amorphous solid dispersions prepared by freeze drying of ibuprofen loaded acrylic polymer nanoparticles’, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 53(July), p. 101182. doi: 10.1016/j.jddst.2019.101182.
- Hussain, A. *et al.* (2018) ‘Solubility and dissolution rate enhancement of ibuprofen by co-milling with polymeric excipients’, *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 123(June), pp. 395–403. doi: 10.1016/j.ejps.2018.08.001.
- Ikeda, N. *et al.* (2020) ‘Improvement of the Solubility and Evaluation of the Physical Properties of an Inclusion Complex Formed by a New Ferulic Acid Derivative and  $\gamma$ -Cyclodextrin’, *ACS Omega*, 5(21), pp. 12073–12080. doi: 10.1021/acsomega.0c00277.
- Kislalioglu, M. S. *et al.* (1991) ‘Physical characterization and dissolution properties of ibuprofen: Eudragit coprecipitates’, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 80(8),

pp. 799–804. doi: 10.1002/jps.2600800820.

- Kulthe, V. V., Chaudhari, P. D. and Aboul-Enein, H. Y. (2014) 'Freeze-dried Amorphous Dispersions for Solubility Enhancement of Thermosensitive API Having Low Molecular Lipophilicity', *Drug Research*, 64(9), pp. 493–498. doi: 10.1055/s-0033-1363249.
- Kumar, D. *et al.* (2018) 'Comparison of wet milling and dry milling routes for ibuprofen pharmaceutical crystals and their impact on pharmaceutical and biopharmaceutical properties', *Powder Technology*, 330, pp. 228–238. doi: 10.1016/j.powtec.2018.02.022.
- LaFountaine, J. S., McGinity, J. W. and Williams, R. O. (2016) 'Challenges and Strategies in Thermal Processing of Amorphous Solid Dispersions: A Review', *AAPS PharmSciTech*, 17(1), pp. 43–55. doi: 10.1208/s12249-015-0393-y.
- Li, Y. *et al.* (2013) 'Interactions between drugs and polymers influencing hot', pp. 148–166. doi: 10.1111/jphp.12183.
- Lin, X. *et al.* (2018) 'Understanding the mechanism of dissolution enhancement for poorly water-soluble drugs by solid dispersions containing Eudragit® E PO', *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 48, pp. 328–337. doi: 10.1016/j.jddst.2018.10.008.
- Luis, F., Soares, F. and Carneiro, R. L. (2013) 'Green Synthesis of Ibuprofen-Nicotinamide Co-crystals and In-line evaluation by Raman Spectroscopy'. doi: 10.1021/cg3017112.
- Mali, S. N. and Karande, K. M. (2021) 'a Review on : Biopharmaceutics Classification System', *Ijcert*, 9(5), pp. 738–743.
- Mužík, J. *et al.* (2020) 'Drug amorphisation by fluid bed hot-melt impregnation of mesoporous silica carriers', *Chemical Engineering Journal*, 392(August). doi: 10.1016/j.cej.2019.123754.
- Nagy, Z. K. *et al.* (2015) 'High speed electrospinning for scaled-up production of amorphous solid dispersion of itraconazole', *International Journal of Pharmaceutics*, 480(1–2), pp. 137–142. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.01.025.
- Ojarinta, R. *et al.* (2018) 'Preparation and characterization of multi-component tablets containing co-amorphous salts: Combining multimodal non-linear optical imaging with established analytical methods', *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 132, pp. 112–126. doi: 10.1016/j.ejpb.2018.09.013.
- Patrono, C. (2016) 'Cardiovascular effects of cyclooxygenase-2 inhibitors: a mechanistic and clinical perspective', *British Journal of Clinical Pharmacology*, pp. 957–964. doi: 10.1111/bcp.13048.
- Psimadas, D. *et al.* (2012) 'Molecular Nanomedicine Towards Cancer', *Journal of pharmaceutical sciences*, 101(7), pp. 2271–2280. doi: 10.1002/jps.

- Riikonen, J., Xu, W. and Lehto, V. P. (2018) 'Mesoporous systems for poorly soluble drugs – recent trends', *International Journal of Pharmaceutics*, 536(1), pp. 178–186. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.11.054.
- Ruphuy, G. *et al.* (2020) 'Encapsulation of poorly soluble drugs in yeast glucan particles by spray drying improves dispersion and dissolution properties', *International Journal of Pharmaceutics*, 576, p. 118990. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118990.
- Shohin, I. E. *et al.* (2011) 'Interchangeability evaluation of multisource ibuprofen drug products using biowaiver procedure', *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 73(4), pp. 443–446. doi: 10.4103/0250-474X.95643.
- Singh, A. and Van den Mooter, G. (2016) 'Spray drying formulation of amorphous solid dispersions', *Advanced Drug Delivery Reviews*, 100, pp. 27–50. doi: 10.1016/j.addr.2015.12.010.
- Solomon, S. *et al.* (2019) 'Particle Engineering of Excipients: A Mechanistic Investigation into the Compaction Properties of Lignin and [ Co ] -Spray Dried Lignin', *International Journal of Pharmaceutics*. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.03.061.
- Šoltys, M. *et al.* (2016) 'Radiofrequency controlled release from mesoporous silica nano-carriers', *Microporous and Mesoporous Materials*, 229, pp. 14–21. doi: 10.1016/j.micromeso.2016.04.009.
- Sood, J. *et al.* (2014) 'Therapeutic Delivery', 5, pp. 1123–1142.
- Sun, D. D. and Lee, P. I. (2013) 'Evolution of supersaturation of amorphous pharmaceuticals: The effect of rate of supersaturation generation', *Molecular Pharmaceutics*, 10(11), pp. 4330–4346. doi: 10.1021/mp400439q.
- Takeda, K. *et al.* (2019) 'Physical Stability of an Amorphous Sugar Matrix Dried From Methanol as an Amorphous Solid Dispersion Carrier and the Influence of Heat Treatment', *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 108(6), pp. 2056–2062. doi: 10.1016/j.xphs.2019.01.008.
- Tan, S. and Wang, G. (2017) 'Redox-responsive and pH-sensitive nanoparticles enhanced stability and anticancer ability of erlotinib to treat lung cancer in vivo', *Drug Design, Development and Therapy*, 11, pp. 3519–3529. doi: 10.2147/DDDT.S151422.
- Tang, F., Li, L. and Chen, D. (2012) 'Mesoporous silica nanoparticles: Synthesis, biocompatibility and drug delivery', *Advanced Materials*, 24(12), pp. 1504–1534. doi: 10.1002/adma.201104763.
- Todaro, V. and Healy, A. M. (2021) 'Development and characterization of ibuprofen co-crystals granules prepared via fluidized bed granulation in a one-step process – a design of experiment approach', *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 47(2), pp. 292–301. doi: 10.1080/03639045.2021.1879836.
- Varrassi, G. *et al.* (2020) 'Ibuprofen Safety at the Golden Anniversary: Are all NSAIDs

- the Same? A Narrative Review', *Advances in Therapy*, 37(1), pp. 61–82. doi: 10.1007/s12325-019-01144-9.
- Wegiel, L. A. *et al.* (2013) 'Crystallization of Amorphous Solid Dispersions of Resveratrol during Preparation and Storage — Impact of Different Polymers', 102(1), pp. 171–184. doi: 10.1002/jps.
- Zhang, G. G. Z. *et al.* (2004) 'Phase transformation considerations during process development and manufacture of solid oral dosage forms', 56, pp. 371–390. doi: 10.1016/j.addr.2003.10.009.
- Zhang, P., Forsgren, J. and Strømme, M. (2014) 'Stabilisation of amorphous ibuprofen in Upsalite, a mesoporous magnesium carbonate, as an approach to increasing the aqueous solubility of poorly soluble drugs', *International Journal of Pharmaceutics*, 472(1–2), pp. 185–191. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.06.025.
- Ziaee, A. *et al.* (2017) 'Spray drying ternary amorphous solid dispersions of ibuprofen – An investigation into critical formulation and processing parameters', *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 120, pp. 43–51. doi: 10.1016/j.ejpb.2017.08.005.
- Ziaee, A. *et al.* (2019) 'Amorphous Solid Dispersion of Ibuprofen: A Comparative Study on the Effect of Solution Based Techniques', *International Journal of Pharmaceutics*, p. 118816. doi: 10.1016/j.ijpharm.2019.118816.