



## Изучение растворимости нифедипина в физических смесях и твердых дисперсиях

Н. Д. Дахма<sup>1</sup>✉, Е. Т. Жилиякова<sup>1</sup>, М. Д. Дахма<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Белгородский государственный национальный исследовательский университет» (НИУ «БелГУ»). 308015, Россия, г. Белгород, ул. Победы, д. 85

<sup>2</sup> Федеральное государственное автономное образовательное учреждение высшего образования «Российский национальный исследовательский медицинский университет имени Н. И. Пирогова» Министерства здравоохранения Российской Федерации [ФГАОУ ВО РНИМУ им. Н. И. Пирогова Минздрава России (Пироговский Университет)]. 117997, Россия, г. Москва, ул. Островитянова, д. 1

✉ Контактное лицо: Дахма Нермин Джозеф. E-mail: [narmeendahma@gmail.com](mailto:narmeendahma@gmail.com)

ORCID: Н. Д. Дахма – <https://orcid.org/0009-0000-6421-6052>;

Е. Т. Жилиякова – <https://orcid.org/0000-0002-8685-1601>;

М. Д. Дахма – <https://orcid.org/0009-0003-0838-6657>.

Статья поступила: 10.07.2024

Статья принята в печать: 07.11.2024

Статья опубликована: 08.11.2024

### Резюме

**Введение.** Низкая растворимость лекарственных веществ в воде часто ограничивает биодоступность лекарственных препаратов при пероральном приеме. Нифедипин, широко применяемый в терапии сердечно-сосудистых заболеваний, принадлежит к группе очень малорастворимых веществ в соответствии с фармакопеями. Поэтому одной из задач разработки состава и технологии лекарственного средства с нифедипином является разработка методики повышения его растворимости. В данном исследовании изучается применение технологии твердых дисперсий (ТД) и физических смесей (ФС) с целью повышения растворимости нифедипина.

**Цель.** Разработка технологической методики повышения растворимости нифедипина путем разработки ФС и ТД с целью создания лекарственной формы с улучшенными свойствами.

**Материалы и методы.** В исследовании использовались нифедипин, метанол, стандартные образцы нифедипина, дигидрофосфат калия, гептансульфонат натрия, ортофосфорная кислота (85 %), вода очищенная и поливинилпирролидон К-30. Исследования растворимости проводились методом высокоэффективной жидкостной хроматографии (ВЭЖХ) с использованием трех объектов: нифедипина, физической смеси и ТД нифедипина с ПВП К-30. В исследовании оценивалось влияние различных соотношений (нифедипин:ПВП К-30) в ФС и ТД на растворимость нифедипина. Для характеристики образцов применялись методы инфракрасной спектроскопии с преобразованием Фурье (ИК-фурье-спектроскопия) и рентгеновской дифрактометрии.

**Результаты и обсуждение.** Полученные результаты свидетельствуют о повышении растворимости нифедипина в физической смеси с ПВП К30 (ФС3) в соотношении 1:3, которая составила 9,70 %. В ТД3 с ПВП К30 при соотношении 1:3 растворимость увеличивалась до 32,07 % по сравнению с этим показателем для субстанции нифедипина (0,24 %). Анализ инфракрасной спектроскопии не выявил значимых взаимодействий между нифедипином и ПВП К30. Повышение растворимости обусловлено комбинированным эффектом солюбилизующих свойств носителя и перехода нифедипина из кристаллической формы в аморфную в гидрофильной матрице ПВП К30, что подтверждается результатами рентгеновской дифрактометрии (PXRD).

**Заключение.** Результаты исследования демонстрируют значительный потенциал технологии ТД для повышения растворимости и биодоступности малорастворимых лекарственных веществ, таких как нифедипин (в 134 раза в ТД3 при соотношении нифедипина и ПВП К-30 1:3). Полученные данные подтверждают эффективность данного подхода и открывают новые перспективы для разработки инновационных лекарственных форм с улучшенными фармакокинетическими свойствами на основе ТД нифедипина.

**Ключевые слова:** нифедипин, твердые дисперсии, метод удаления растворителя, растворимость, поливинилпирролидон (ПВП К-30)

**Конфликт интересов.** Авторы декларируют отсутствие явных и потенциальных конфликтов интересов, связанных с публикацией настоящей статьи.

**Вклад авторов.** Н. Д. Дахма – автор разработал методы синтеза физических смесей и твердых дисперсий и провел аналитические эксперименты с использованием ВЭЖХ, ИК-фурье-спектроскопии и рентгеновской дифрактометрии. Все авторы внесли вклад в написание статьи и обсуждение результатов.

**Благодарность.** Авторы выражают искреннюю благодарность сирийской компании «Тамико» за предоставление субстанции для проведения исследования и за возможность использования аналитического оборудования.

**Для цитирования:** Дахма Н. Д., Жилиякова Е. Т., Дахма М. Д. Изучение растворимости нифедипина в физических смесях и твердых дисперсиях. *Разработка и регистрация лекарственных средств.* 2024;13(4):107–112. <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-4-1874>

## Study of nifedipine solubility in physical mixtures and solid dispersions

Nermin Joseph Dahma<sup>1</sup>✉, Elena T. Zhilyakova<sup>1</sup>, Michel Joseph Dahma<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education "Belgorod National Research University". 85, Pobedy str., Belgorod, 308015, Russia

<sup>2</sup> Federal State Autonomous Educational Institution of Higher Education «N. I. Pirogov Russian National Research Medical University» of the Ministry of Health of the Russian Federation (FSAEI HE N. I. Pirogov RNRMU MOH Russia). 1, Ostrovityanova str., Moscow, 117997, Russia

✉ **Corresponding author:** Nermin Josef Dahma. **E-mail:** narneendahma@gmail.com

**ORCID:** Nermin Joseph Dahma – <https://orcid.org/0009-0000-6421-6052>;

Elena T. Zhilyakova – <https://orcid.org/0000-0002-8685-1601>;

Michel Joseph Dahma – <https://orcid.org/0009-0003-0838-6657>.

**Received:** 10.07.2024

**Accepted:** 07.11.2024

**Published:** 08.11.2024

### Abstract

**Introduction.** Poor aqueous solubility significantly hinders the bioavailability of numerous orally administered drugs. Nifedipine, a widely-used cardiovascular agent, is categorized as practically insoluble according to pharmacopoeias, thus presenting a significant challenge in formulation development. This study investigates the potential of solid dispersion (SD) technology and physical mixtures to improve the dissolution profile of nifedipine.

**Aim.** Development of a technological method for increasing the solubility of nifedipine by developing physical mixtures and SD with the aim of creating a dosage form with improved properties.

**Materials and methods.** nifedipine, methanol, nifedipine standard samples, potassium dihydrogen phosphate, sodium heptanesulfonate, phosphoric acid (85 %), purified water, and pvp K-30. Solubility studies were performed by HPLC using three objects: nifedipine, a physical mixture (PM), and SD of nifedipine with PVP K-30. The study assessed the effect of different ratios (nifedipine:PVP K-30) in the physical mixture and SD on nifedipine solubility. Fourier transform infrared spectroscopy (IR spectroscopy) and powder X-ray diffractometry were used to characterize the samples.

**Results and discussion.** A notable increase in nifedipine solubility was observed in both PM3 (1:3 nifedipine:PVP K-30) and SD3 (1:3 nifedipine:PVP K-30). PM3 exhibited a solubility of 9.70 %, while SD3 demonstrated a remarkable enhancement to 32.07 % compared to the pure nifedipine (0.24 %). FTIR analysis did not reveal significant interactions between nifedipine and PVP K-30. PXRD results confirmed the transition of nifedipine from a crystalline to amorphous form within the hydrophilic PVP K-30 matrix, contributing to the observed solubility enhancement.

**Conclusion.** The study highlights the effectiveness of SD technology in significantly improving nifedipine solubility and potential bioavailability. The 134-fold increase in solubility achieved with SD3 at a 1:3 ratio demonstrates the significant potential of this approach for enhancing the pharmacokinetic properties of poorly soluble drugs. This research opens up new avenues for developing innovative formulations with improved dissolution characteristics and potentially enhanced therapeutic efficacy.

**Keywords:** nifedipine, solid dispersions, solvent removal method, solubility, polyvinylpyrrolidone (PVP K-30)

**Conflict of interest.** The authors declare that they have no obvious and potential conflicts of interest related to the publication of this article.

**Contribution of the authors.** N.D. Dakhma – author developed methods for the synthesis of physical mixtures and solid dispersions and performed analytical experiments using HPLC, FTIR spectroscopy and X-ray diffractometry. All authors contributed to the writing of the article and the discussion of the results.

**Acknowledgment.** The authors express their sincere gratitude to the Syrian Arab Medical Company "Tamico" for providing the substance for the study, as well as for the opportunity to use analytical equipment.

**For citation:** Dahma N. J., Zhilyakova E. T., Dahma M. J. Study of nifedipine solubility in physical mixtures and solid dispersions. *Drug development & registration.* 2024;13(4):107–112. (In Russ.) <https://doi.org/10.33380/2305-2066-2024-13-4-1874>

## ВВЕДЕНИЕ

Пероральный путь введения лекарств остается наиболее распространенным и предпочтительным благодаря своей безопасности и простоте [1]. Однако растворимость лекарственного вещества в воде является одним из ключевых факторов, определяющих его биодоступность и эффективность [2]. Низкая растворимость в воде и, как следствие, низкая биодоступность препарата ведут к снижению его эффективности [3]. По данным научной литературы, 90 % лекарственных препаратов, находящихся на стадии разработки, и 40 % уже коммерциализированных препаратов малорастворимы, что негативно сказывается на их биодоступности [4]. Для решения этой проблемы активно разрабатываются различные подходы, направленные на повышение растворимости малорастворимых веществ. К традиционным методам относятся: уменьшение размера частиц, изменение формы кристаллов, образование солей и другие методы, такие как сверхкритическая флюидизация [5]. Однако эти методы имеют определенные ограничения в практическом применении. В последние десятилетия внимание исследователей привлек метод получения ТД, который позволяет повысить скорость растворения и абсорбции лекарств [6]. ТД представляют собой дисперсию одного или нескольких активных ингредиентов в инертном носителе в твердом состоянии. Этот подход обеспечивает значительное преимущество в разработке лекарственных форм, особенно для лекарств с малой растворимостью, ограничивающей их биодоступность [7, 8]. Метод испарения растворителя является одним из наиболее часто используемых в фармацевтической промышленности методов улучшения растворимости малорастворимых в воде лекарственных средств. Основной принцип этого метода заключается в том, что лекарственное средство и носитель растворяются в летучем растворителе, который потом удаляется, создавая твердую систему с повышенной растворимостью [9]. Нифедипин, относящийся к классу II по биофармацевтической классификации (высокая проницаемость, низкая растворимость), имеет ограниченную биодоступность при пероральном приеме [10]. Разработка ТД нифедипина является актуальной задачей, так как способна значительно улучшить его биодоступность, обеспечить быстрое и предсказуемое начало действия, а также снизить вариабельность индивидуальных ответов пациентов [11].

## МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

**Материалы.** нифедипин (Tamicо, Сирия); метанол и стандартные образцы нифедипина (Biosolve Chimie, Франция); дигидрофосфат калия, гептансульфонат натрия и ортофосфорная кислота (85 %) (ISO-LAB Laborgeräte GmbH, Германия); вода очищенная и ПВП К-30 (Merck KGaA, Германия).

**Приготовление физической смеси нифедипина.** Физические смеси нифедипина с поливинилпирролидоном К-30 (ПВПК-30) готовили путем тщательного смешивания в ступке до достижения гомогенного состояния в соотношениях нифедипин:ПВПК-30 1:1, 1:3, 1:5, 1:6, 1:7. Полученную смесь просеивали через сито (Blau-Metall, Германия) с размером ячеек 250 мкм. Соотношение компонентов и обозначение приготовленных физических смесей представлены в таблице 1.

**Таблица 1. Соотношение компонентов физических смесей и их обозначение**

**Table 1. Ratio of physical mixtures components and their designation**

№ ФС No. PM	Соотношение нифедипин : ПВП К-30 Nifedipine : PVP K-30 ratio	Обозначение Symbol
1	1:1	ФС1 PM1
2	1:3	ФС3 PM3
3	1:5	ФС5 PM5
4	1:6	ФС6 PM6
5	1:7	ФС7 PM7

**Приготовление ТД методом удаления растворителя с использованием носителя ПВП К-30.** ТД нифедипина с ПВП К-30 получали методом удаления растворителя. Лекарственное вещество и носитель растворяли в метаноле и перемешивали до получения однородной смеси. Затем растворитель удаляли при постоянном перемешивании на нагревательной платформе с использованием магнитной мешалки (VELP Scientifica, Италия) при температуре 55 °С. После полного удаления растворителя полученные ТД собирали, измельчали в ступке и просеивали через сито (Blau-Metall, Германия) с размером ячеек 250 мкм. ТД были приготовлены в пяти различных соотношениях нифедипина:ПВП К-30 (1:1, 1:3, 1:5, 1:6, 1:7). Соотношение компонентов и обозначение приготовленных ТД нифедипина представлены в таблице 2.

**Исследование растворимости и скорости растворения нифедипина в физических смесях и твердых дисперсиях.** В стакан емкостью 250 мл помещали 150 мл воды, добавляли 150 мг нифедипина и перемешивали на магнитной мешалке. Для изучения кинетики растворения отбирали по 5 мл раствора образца через 5, 10, 20, 30, 40, 50 и 60 мин. Затем среду компенсировали очищенной водой, образцы фильтровали через шприцевые фильтры Minisart® (Lab Unlimited, Ирландия) с размером пор 0,45 мкм (материал фильтра – нейлон) и определяли концентрацию нифедипина методом ВЭЖХ.

**Таблица 2.** Соотношение компонентов ТД и их обозначение

**Table 2.** Ratio of SD components and their designation

№ ТД No. SD	Соотношение нифедипин : ПВП К-30 Nifedipine : PVP K-30 ratio	Обозначение Symbol
1	1:1	ТД1 SD1
2	1:3	ТД3 SD3
3	1:5	ТД5 SD5
4	1:6	ТД6 SD6
5	1:7	ТД7 SD7

**Количественное определение.** Исследования методом высокоэффективной жидкостной хроматографии проводились с использованием хроматографа ChroZen (YoungIn Chromass, Южная Корея) на системе Agilent Technologies серии 1200. Хроматографические условия:

Колонка	Hypersil ODS (Agilent Technologies), 5 мкм, 4,6 × 250 мм.
Элюент	Метанол – вода очищенная – фосфатный буфер (рН 3; 0,05 М) – гептансульфонат натрия, 65:35:3:0,13 (об/об/об/мас).
Скорость потока	0,8 мл/мин.
Температура колонки	25 °С.
Детектор	УФ-фотодиод, 235 нм.
Объем пробы	20 мкл.

**Приготовление растворов.** Фосфатный буфер с рН 3,0 готовили растворением 6,8 г дигидрофосфата калия в 1000 мл очищенной воды. Для корректировки рН до 3,0 добавляли несколько капель ортофосфорной кислоты. Подвижную фазу перед использованием фильтровали под вакуумом через мембранный фильтр с размером пор 0,45 мкм. Для приготовления стандартного раствора нифедипина 50 мг стандартного образца нифедипина переносили в мерную колбу емкостью 100 мл, добавляли приблизительно 20 мл метанола и 50 мл подвижной фазы. Содержимое колбы обрабатывали ультразвуком в течение 15 мин для полного растворения стандарта. Затем раствор в колбе разбавляли подвижной фазой до конечного объема, получая раствор с концентрацией 500 мкг/мл.

**Рентгеноструктурный анализ.** Для определения физического состояния лекарственного вещества, носителей и ТД проводили рентгеноструктурный анализ с использованием дифрактометра STOE STADI P, оборудованного источником излучения CuKα с напряжением 40 кВ и током 30 мА. Анализ проводился в двух диапазонах углов 2θ: 0–50°, с шагом 0,020° и временем экспозиции 30,0 с на каждом шаге.

**Инфракрасная спектроскопия с преобразованием Фурье (FTIR).** Спектры FTIR были получены с помощью FTIR-спектрофотометра Thermo Nicolet Avatar (LabX Midland, Канада) в диапазоне 4000–400 см<sup>-1</sup> с оптическим разрешением 4 см<sup>-1</sup>. Образцы (нифедипин, ТД3, физические смеси, ФС3) измельчали, тщательно смешивали с бромидом калия (KBr) и прессовали в диски. Полученные спектры FTIR сравнивали для выявления возможных взаимодействий между лекарственным веществом и носителями.

## РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

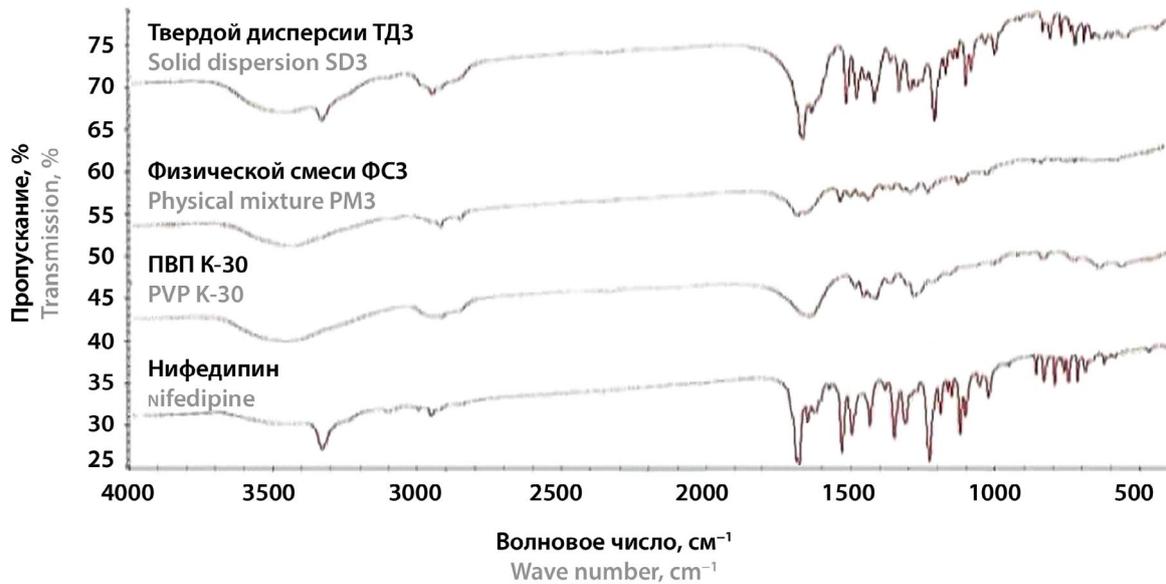
**Исследование растворимости нифедипина методом ВЭЖХ.** Результаты исследования растворимости нифедипина, полученные методом ВЭЖХ, показали, что применение технологии твердых дисперсий приводит к значительному повышению растворимости нифедипина по сравнению с исходным лекарственным веществом и физическими смесями. Результаты исследования растворимости нифедипина представлены в таблице 3.

**Таблица 3.** Растворимость нифедипина в физических смесях и ТД

**Table 3.** Solubility of nifedipine in physical mixtures and SD

Обозначение Designation	Растворимость, мкг/мл Solubility, mcg/ml	Растворимость, % Percentage of solubility, %
Нифедипин	2,4	0,24
ФС1 PM1	62,7199	6,27
ФС3 PM3	97,0334	9,70
ФС5 PM5	83,8398	8,38
ФС6 PM6	89,4271	8,94
ФС PM	89,4271	8,94
ТД1 SD1	188,06	18,81
ТД3 SD3	320,69	32,07
ТД5 SD5	258,35	25,84
ТД6 SD6	283,29	28,33
ТД7 SD7	265,06	26,51

Как видно из данных, представленных в таблице 4, растворимость нифедипина значительно повысилась в случае ФС3, достигнув значения 9,7 %, а в случае ТД3 – 32,07 %, по сравнению с нифедипином – 0,24 %. Повышенная растворимость в ФС3 и ТД3 обусловлена гидрофильными и поверхностно-активными свойствами ПВП-К30, который улучшает смачи-



**Рисунок 1.** ИК-фурье-спектры: нифедипина, ПВП К-30, физической смеси ФСЗ, твердой дисперсии ТДЗ  
**Figure 1.** IR Fourier spectra: nifedipine, PVP K-30, physical mixture PM3, solid dispersion SD3

ваемость частиц нифедипина, способствуя его более быстрому растворению. Кроме того, ПВП-К30 может влиять на кристаллическую структуру нифедипина, что также может способствовать повышению растворимости.

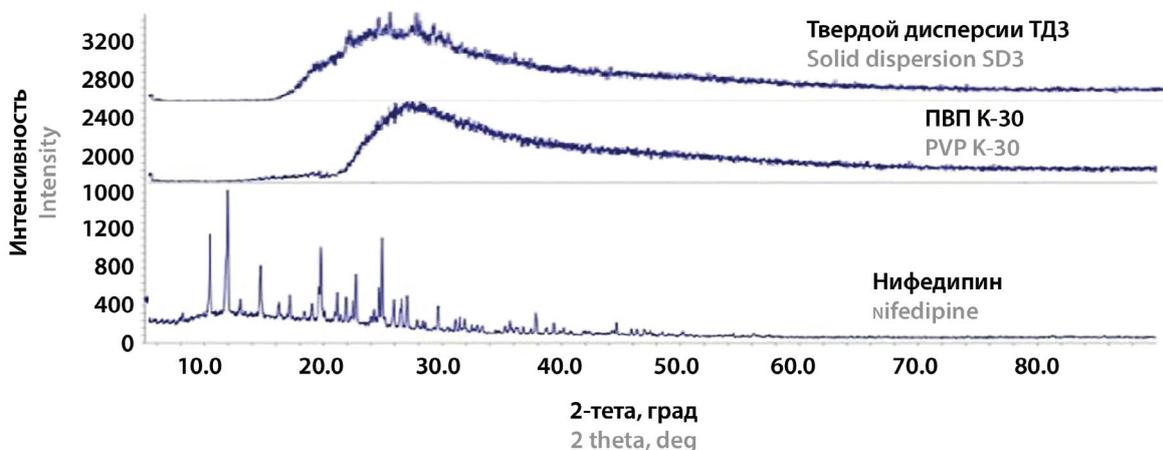
**Результаты инфракрасной спектроскопии.** Полученные ИК-фурье-спектры нифедипина, ПВП К30, физической смеси ФСЗ и твердой дисперсии ТДЗ в диапазоне 4000–500 см<sup>-1</sup> представлены на рисунке 1.

ИК-спектры нифедипина и ПВП К30 характеризуются наличием основных пиков при определенных

длинах волн, соответствующих валентным колебаниям связей, как показано в таблице 4.

Как показано в таблице 4 и на рисунке 1, спектры FTIR ФСЗ и ТДЗ демонстрируют все характерные пики нифедипина и ПВП К30. Отсутствие значительных сдвигов в волновых числах пиков в спектрах свидетельствует об отсутствии взаимодействий между нифедипином и ПВП К30.

**Результаты рентгенофазового анализа.** Результаты рентгенофазового анализа подтверждают физическое состояние нифедипина, ПВП К30 и твердой дисперсии ТДЗ. Рентгеновские дифрактограммы представлены на рисунке 2.



**Рисунок 2.** Результаты исследования порошковой рентгеновской дифракции  
**Figure 2.** Results of powder X-ray diffraction study

**Таблица 4. Пики спектра FTIR и соответствующие им растянутые связи**

**Table 4. Peaks of the FTIR spectrum and the corresponding stretched bond**

Характерные пики нифедипина, см <sup>-1</sup> Characteristic peaks of nifedipine, cm <sup>-1</sup>	Растянутая связь Stretch
3331	N—H
2960	C—H
1679	C=O
1121	C—O
Характерные пики ПВП К-30, см <sup>-1</sup> Characteristic peaks of PVP K-30, cm <sup>-1</sup>	Растянутая связь Stretch
3455	N—H
1652	C=C
1289	O—H

Результаты рентгеновского дифракционного анализа, представленные на рисунке 2, подтверждают кристаллическую структуру нифедипина, характеризующуюся наличием многочисленных четких пиков при 2-тета, составляющих 8,5°, 10,6°, 11,9°. ПВП К30 демонстрирует аморфную структуру, о чем свидетельствует наличие нескольких пиков с низкой интенсивностью. ТДЗ также проявляет аморфную структуру. Данное наблюдение указывает на значительную потерю кристаллической структуры нифедипина и образование твердых растворов в матрице полимера ПВП К30, что обуславливает наблюдаемое повышение растворимости нифедипина.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты свидетельствуют о повышении растворимости нифедипина в ФСЗ, составившей 9,70%. В ТДЗ растворимость увеличилась до 32,07% по сравнению с субстанцией нифедипина (0,24%). PXRD был принят в этом исследовании для определения физического состояния препарата в ТД, и он показал отсутствие кристаллическости нифедипина. Кроме того, отсутствие сдвигов в волновых числах пиков FTIR ТД по сравнению с физической смесью указывает на отсутствие значительного взаимодействия между компонентами ТД. Результаты исследования подтверждают потенциал технологии твердых дисперсий для повышения растворимости и биодоступности нифедипина. Данный подход обещает улучшение фармакокинетических свойств препарата, оптимизацию высвобождения действующего вещества из лекарственной формы, а также снижение потенциальных побочных эффектов за счет возможности снижения дозы. Исходя из полученных данных, представляется целесообразным продолжить исследования с целью разработки оптимального состава и инновационной лекарственной формы, включающей твердые дисперсии нифедипина.

## ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- Alqahtani M. S., Kazi M., Alsenaidy M. A., Ahmad M. Z. Advances in Oral Drug Delivery. *Frontiers in Pharmacology*. 2021;12:1–21. DOI: 10.3389/fphar.2021.618411.
- Kumari L., Choudhari Y., Patel P., Das Gupta G., Singh D., Rosenholm J. M., Kumar Bansal K., Das Kurmi B. Advancement in Solubilization Approaches: A Step towards Bioavailability Enhancement of Poorly Soluble Drugs. *Life*. 2023;13(5):1099. DOI: 10.3390/life13051099.
- Fink C., Sun D., Wagner K., Schneider M., Bauer H., Dolgos H., Mäder K., Peters S.-A. Evaluating the Role of Solubility in Oral Absorption of Poorly Water-Soluble Drugs Using Physiologically-Based Pharmacokinetic Modeling. *Clinical Pharmacology & Therapeutic*. 2020;107(3):650–661. DOI: 10.1002/cpt.1672.
- Mahmood T., Sarfraz R. M., Ismail A., Ali M., Khan A. R. Pharmaceutical Methods for Enhancing the Dissolution of Poorly Water-Soluble Drugs. *ASSAY and Drug Development Technologies*. 2023;21(2):65–79. DOI: 10.1089/adt.2022.119.
- Patel M. S. N., Ahmed M. H., Saqib M., Shaikh S. N. Chemical Modification: A unique solutions to Solubility problem. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 2019;9(2):542–546. DOI: 10.22270/jddt.v9i2.2432.
- Tambe S., Jain D., Kishore Meruva S., Rongala G., Juluri A., Nihalani G., Kumar Mamidi H., Kumar Nukul P. Kumar Bolla P. Recent Advances in Amorphous Solid Dispersions: Preformulation, Formulation Strategies, Technological Advancements and Characterization. *Pharmaceutics*. 2022;14(10):2203. DOI: 10.3390/pharmaceutics14102203.
- Pate K., Shah S., Pate J. Solid dispersion technology as a formulation strategy for the fabrication of modified release dosage forms: A comprehensive review. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2022;30(1):165–189. DOI: 10.1007/s40199-022-00440-0.
- Malkawi R., Malkawi W. I., Al-Mahmoud Y., Tawalbeh J. Current Trends on Solid Dispersions: Past, Present, and Future. *Advances in Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*. 2022:1–17. DOI: 10.1155/2022/5916013.
- Tran P., Pyo Y.-C., Kim D.-H., Lee S.-E., Kim J.-K., Park J.-S. Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs. *Pharmaceutics*. 2019;11(3):132. DOI: 10.3390/pharmaceutics11030132.
- Todorović N., Panić J. Č., Pavlić B., Popović S., Ristić I., Rakić S., Rajšić I., Vukmirović S., Srdenović Čonić B., Milijašević B., Milošević N., Lalić-Popović M. Supercritical fluid technology as a strategy for nifedipine solid dispersions formulation: In vitro and in vivo evaluation. *International Journal of Pharmaceutics*. 2024;649:123634. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2023.123634.
- Kaushik R., Budhwar V., Kaushik D. An Overview on Recent Patents and Technologies on Solid Dispersion. *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation*. 2020;14(1):63–74. DOI: 10.2174/1872211314666200117094406.