

Optimasi Formula Tablet Likuisolid Meloksikam Menggunakan PEG 400 Sebagai Pelarut dan Amilum Sagu Pregelatin Sebagai *Carrier Material*

Formula Optimization of Liquisolid Meloxicam Tablet using PEG 400 as Solvent and Pregelatinized Sago Starch as Carrier Material

Arina Titami¹, T. N. Saifullah Sulaiman^{2*}

¹ Program S-1 Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

² Laboratorium Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: T. N. Saifullah Sulaiman: tn_saifullah@ugm.ac.id

Submitted: 26-07-2019

Revised: 08-08-2019

Accepted: 08-08-2019

ABSTRAK

Meloksikam termasuk dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II, memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. Teknik likuisolid merupakan metode yang dapat meningkatkan kelarutan dan disolusi sediaan. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan formula optimum sediaan tablet likuisolid meloksikam menggunakan PEG 400 sebagai pelarut dan amilum sagu pregelatin sebagai *carrier material*. Delapan formula diformulasi dengan berbagai proporsi PEG 400 dan amilum sagu pregelatin. Serbuk dilakukan pengujian sifat alir dan *Loss on Drying*. Tablet likuisolid meloksikam dilakukan uji yang meliputi: keseragaman kandungan, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan disolusi. Hasil penelitian menunjukkan bahwa kombinasi PEG 400 dan amilum sagu pregelatin memberikan pengaruh yang signifikan terhadap sifat fisik serbuk dan sifat fisik tablet likuisolid meloksikam. Kombinasi PEG 400 sebagai pelarut sebanyak 6-8,5% dan amilum sagu pregelatin sebagai *carrier material* sebanyak 18,5-21% dapat menghasilkan formula optimum dengan nilai *desirability* sebesar 0,9.

Kata kunci: meloksikam, tablet likuisolid, PEG 400, amilum sagu pregelatin.

ABSTRACT

Meloxicam is a biopharmaceutics classification system (BCS) class II compound, has low solubility and high permeability. The liquisolid technique is a method that can improve the solubility and dissolution of the dosage form. The aimed of this study was to obtain the optimum formula of liquisolid meloxicam tablet using PEG 400 as solvent dan pregelatinized sago starch as a carrier material. Eight formulas were formulated with various proportions of PEG 400 and pregelatinized sago starch. Powder were evaluated for flowability and loss on drying. Meloxicam liquisolid tablet were evaluated for content uniformity, hardness, friability, disintegration, and dissolution. The results showed that the combination of PEG 400 and pregelatinized sago starch had a significant effect on the physical properties of the powder and the physical properties of liquisolid meloxicam tablets. The combination of PEG 400 as a solvent as much as 6-8.6% and pregelatinized sago starch as a carrier as much as 18.4-21% can produce the optimum formula with a *desirability* value of 0.9.

Keywords: meloxicam, liquisolid tablet, PEG 400, pregelatinized sago starch.

PENDAHULUAN

Meloksikam adalah obat yang bekerja sebagai anti-inflamasi dan biasanya digunakan sebagai pereda nyeri. Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), meloksikam termasuk BCS kelas II dimana memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (Amidon dkk., 1999), dan dianggap

tidak larut dalam air dan sedikit larut dalam pelarut organik (Seedher dan Bhatia, 2003). Teknik likuisolid merupakan salah satu strategi yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan meloksikam. Teknik Likuisolid merupakan metode yang dapat mengatasi masalah kelarutan obat yang rendah (Lu dkk., 2017). Teknik likuisolid dapat menunjukkan

Tabel I. Komposisi formula tablet likuisolid meloksikam

Bahan (mg)	F1	F2	F3	F4	F5	F6	F7	F8
Meloksikam	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50	7,50
PEG 400	0,023	0,019	0,021	0,023	0,015	0,015	0,017	0,019
Amilum sagu pregelatin	54	58,50	56,25	54	63	63	60,75	58,50
Aerosil	9	9	9	9	9	9	9	9
Sodium Starch Glycolat	15	15	15	15	15	15	15	15
Asam stearat	3	3	3	3	3	3	3	3
Avicel pH 102	184,50	184,50	184,50	184,50	184,50	184,50	184,50	184,50

peningkatan kemampuan melarut dan disolusi dengan meningkatkan luas permukaan obat, meningkatkan kemampuan kelarutan obat dalam air, atau memperbaiki proses pembasahan (Lu dkk., 2017).

Penelitian ini menggunakan pelarut polietilen glikol 400 (PEG 400) dan amilum sagu pregelatin sebagai *carrier material*. PEG 400 adalah material yang dapat digunakan sebagai *cosolvent* untuk meningkatkan kelarutan zat aktif yang sukar larut (Wallick, 2009). PEG 400 dapat digunakan sebagai *cosolvent* dalam teknik likuisolid (Lu dkk., 2017). PEG-400 telah terbukti meningkatkan kemampuan kelarutan beberapa obat yang sukar larut seperti meloksikam (Faiyaz dkk., 2016). Amilum pregelatin merupakan bahan yang dapat digunakan sebagai eksipien dalam formulasi tablet (Kibbe, 2009). Amilum pregelatin adalah amilum yang telah diproses dengan cara gelatinisasi dari amilum dengan pengeringan yang cepat (Majzobi dkk., 2015). Proses pregelatinasi sebagian menjadikan sifat alir amilum sagu menjadi baik, memiliki sifat kompresibilitas yang baik serta dapat berfungsi sebagai disintegrant (Bestari, dkk., 2016).

Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan formula optimum sediaan tablet likuisolid meloksikam menggunakan PEG 400 sebagai pelarut dan amilum sagu pregelatin sebagai *carrier material*. Evaluasi serbuk meliputi sifat alir dan *Loss on Drying*. Evaluasi sifat fisik tablet meliputi keseragaman kandungan, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan disolusi.

METODOLOGI

Alat dan Bahan

Alat yang digunakan: alat uji disolusi tablet (Erweka DT 600), *infrared moisture balance* (Ohaus MB35 Halogen), *oven* (Heraeus), *mixer cube* (Erweka AR 400), sonifikator (P Selecta), alat uji sifat alir, *Hardness tester*, alat uji kerapuhan tablet (Erweka TA 20), alat uji waktu hancur tablet (Erweka GT), spektrofotometer UV-Vis (Genesys 10UV), mesin cetak tablet *single punch* (Korsch), timbangan elektrik (Mettler Toledo).

Bahan yang digunakan: meloksikam (PT. Kimia Farma) dan meloksikam Working Standard (PT. IFARS). Bahan lain berkualitas farmasetis yaitu: PEG 400 (Bratachem), amilum sagu pregelatin (Laboratorium Teknologi Farmasi UGM), aerosil, sodium starch slycolat dan asam stearat, avicel pH 102, NaOH, KH₂PO₄, metanol, dan akuades.

Prosedur Penelitian

Pembuatan tablet likuisolid

Masing-masing bahan ditimbang sesuai dengan formula. Meloksikam dan PEG 400 yang dicampurkan dan dilarutkan menjadi *liquid medication*. Amilum sagu pregelatin dikeringkan di dalam *oven* selama 30 menit pada suhu 50°C. *Liquid medication* ditambah amilum sagu pregelatin yang berfungsi sebagai *carrier material* dan diaduk sampai *liquid medication* diabsorpsi semuanya oleh *carrier material*. Aerosil sebagai *coating material* ditambahkan dan dicampurkan sampai homogen ke dalam campuran tersebut hingga

terbentuk campuran serbuk kering. Campuran serbuk kering yang diperoleh diayak dengan pengayak *mesh* 12. Massa serbuk kering dikeringkan di dalam *oven* selama 30 menit pada suhu 50°C. Campuran massa yang dihasilkan ditambahkan *sodium starch glycolate* yang berfungsi sebagai disintegran, asam stearat yang berfungsi sebagai pelubrikan, avicel pH 102 sebagai bahan pengisi, kemudian dicampurkan hingga homogen dan didapatkan sistem likuisolid akhir. Massa serbuk dikempa dengan alat pengempa *single punch* dengan tekanan yang sama dan bobot tiap tablet sebesar 300 mg.

Evaluasi tablet likuisolid

Sistem likuisolid akhir yang dihasilkan dilakukan evaluasi fisik meliputi sifat alir dan *loss on drying*. Evaluasi sifat fisik tablet yang meliputi keseragaman kandungan, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur, serta uji disolusi obat pada tablet likuisolid meloksikam.

Kecepatan alir

Sebanyak 100 g serbuk likuisolid dimasukkan ke dalam corong dengan bagian bawah lubang ditutup, kemudian tutup lubang corong dibuka sehingga serbuk keluar dari corong, dicatat waktu yang dibutuhkan untuk serbuk mengalir keluar dari corong.

LOD

Sebanyak 0,5 g massa cetak tablet (yang belum ditambahkan fasa luar) diletakkan pada alat pengukur susut pengering (*Loss on Drying*) dan dibiarkan selama 10 menit.

Keseragaman kandungan

Diambil sebanyak 10 tablet dari setiap formula digerus satu per satu. Serbuk ditimbang setara dengan 7,5 mg meloksikam. Serbuk dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 mL, ditambahkan 5,0 mL metanol dan 1,0 mL NaOH 0,1 N dan disonikasi selama 10 menit lalu disaring dengan kertas saring Whatman nomor 42. Hasil penyaringan kemudian diencerkan dengan larutan bufer fosfat pH 7,5 hingga batas tera. Larutan dibaca absorbansinya pada panjang gelombang maksimumnya.

Kekerasan

Tablet diletakkan satu per satu secara horizontal pada alat *hardness tester*, kemudian ujung alat diputar sampai tablet hancur. Diamati skala yang terbaca.

Kerapuhan

Sejumlah tablet ditimbang secara bersamaan dan dicatat sebagai bobot awal. Seluruh tablet dimasukkan ke alat uji kerapuhan tablet dengan kecepatan putaran 25 rpm selama 4 menit. Tablet kemudian dibebaskan dan ditimbang kembali. Waktu hancur sebanyak enam tablet dimasukkan ke dalam tabung *disintegran tester* yang telah terisi air dengan suhu 37°C. Alat dijalankan sehingga naik turun. Dicitat waktu yang dibutuhkan sampai tablet terakhir hancur.

Uji disolusi

Uji disolusi tablet likuisolid dilakukan dengan alat disolusi model apparatus II USP. Tablet dimasukkan ke dalam labu yang telah berisi larutan bufer fosfat pH 7,5 yang berfungsi sebagai medium. Jarak pengaduk dayung dari dasar labu sebesar $2,5 \pm 0,2$ cm dan pengaduk dayung diputar pada kecepatan 75 rpm. Suhu medium dijaga konstan $37 \pm 0,5$ °C dengan volume medium disolusi yang digunakan sebanyak 900 mL. Sampel obat yang terlepas ke medium diambil sebanyak 5,0 mL pada menit ke 0, 1, 3, 5, 10, 15, 30, dan 45. Jumlah medium yang diambil digantikan dengan medium baru dimana jumlah yang ditambahkan sama sehingga volume medium selalu konstan. Tiap sampel yang diambil dari medium disolusi kemudian disaring dan dibaca absorbansinya pada panjang gelombang maksimumnya dengan menggunakan larutan bufer fosfat pH 7,5 sebagai blankonya.

HASIL DAN PEMBAHASAN

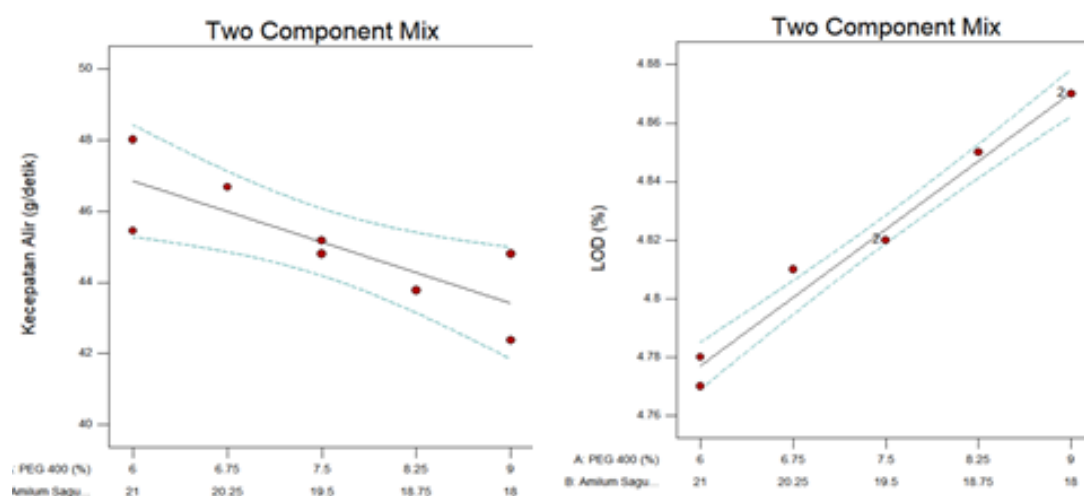
Hasil uji kecepatan alir dan *loss on drying* serbuk siap kempa serta sifat fisik tablet likuisolid meloksikam seperti tercantum pada (Tabel II).

Hasil evaluasi kecepatan alir dan *loss on drying* serbuk siap kempa dan sifat fisik tablet yang meliputi keseragaman kandungan,

Tabel II. Hasil uji sifat fisik tablet likuisolid meloksikam

Formula	Kecepatan alir (g/detik)	Loss on drying (%)	Kandungan (%)	Kekerasan (Kg)	Kerapuhan (%)	Waktu hancur (menit)	Disolusi (%)
F1	44,80 ± 1,14	4,87 ± 0,03	95,81 ± 0,80	4,12 ± 0,03	0,13 ± 0,00	0,43 ± 0,01	70,00 ± 0,02
F2	44,80 ± 1,14	4,82 ± 0,03	96,75 ± 0,51	5,13 ± 0,05	0,07 ± 0,00	0,60 ± 0,03	79,33 ± 0,02
F3	43,53 ± 1,89	4,85 ± 0,00	96,10 ± 0,64	5,23 ± 0,08	0,11 ± 0,04	0,70 ± 0,02	74,00 ± 0,04
F4	42,27 ± 1,05	4,87 ± 0,03	96,96 ± 0,59	4,18 ± 0,03	0,13 ± 0,01	0,42 ± 0,02	71,00 ± 0,00
F5	45,45 ± 0,00	4,77 ± 0,03	96,40 ± 0,44	6,35 ± 0,12	0,06 ± 0,00	0,87 ± 0,02	74,67 ± 0,01
F6	48,48 ± 2,62	4,78 ± 0,03	96,61 ± 0,40	6,17 ± 0,10	0,07 ± 0,00	0,63 ± 0,01	76,33 ± 0,02
F7	47,69 ± 2,27	4,81 ± 0,00	96,61 ± 0,42	4,78 ± 0,09	0,06 ± 0,00	0,69 ± 0,03	76,67 ± 0,01
F8	44,80 ± 1,14	4,82 ± 0,05	96,61 ± 0,66	5,03 ± 0,05	0,07 ± 0,00	0,51 ± 0,03	79,00 ± 0,02

*menunjukkan hasil pengukuran mean ± SD

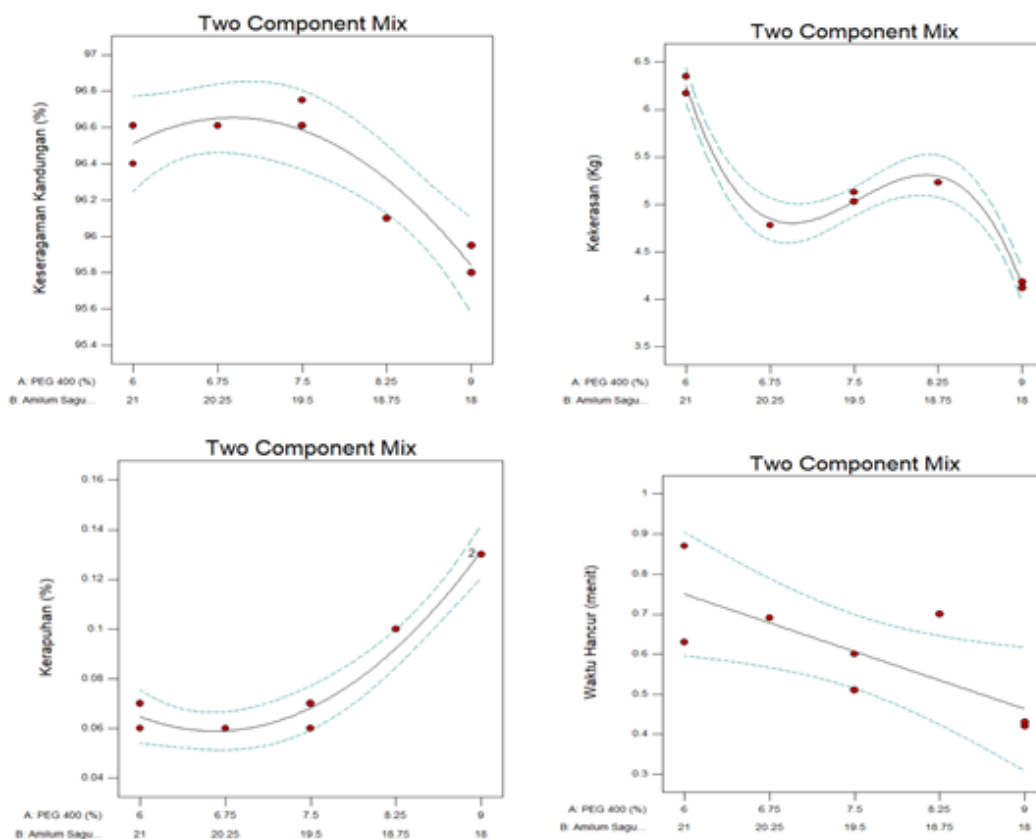


Gambar 1. Profil *simplex lattice design* respon uji kecepatan alir dan *loss on drying*

kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, serta disolusi tablet likuisolid meloksikam, semua parameter uji memberikan model berdasarkan *simplex lattice design* yang signifikan (p -value < 0,05).

Kecepatan alir

Sifat alir dari material yang akan dikempa sangat penting karena sangat berhubungan dengan keseragaman pengisian ruang cetakan (*die*) yang akan mempengaruhi keseragaman



Gambar 2. Profil *simplex lattice design* respon uji kandungan, kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet likuisolid meloksikam

bobot tablet dan akhirnya akan mempengaruhi keseragaman zat aktif. Kombinasi PEG 400 dan amilum sagu pregelatin memperlihatkan peningkatan kecepatan alir. Peningkatan kecepatan alir dapat dilihat dari semakin besar kadar amilum sagu pregelatin akan meningkatkan kecepatan alir atau memperbaiki sifat alir sistem likuisolid akhir. Proses pregelatinasi membuat amilum memiliki sifat alir yang lebih baik dan dapat langsung dikempa (Kibbe, 2009).

Loss on drying

Kombinasi PEG 400 dan amilum sagu pregelatin memperlihatkan peningkatan *loss on drying*. Peningkatan respon *loss on drying* tidak signifikan dengan nilai pada semua run sekitar 4,8 %. Hal ini karena komponen PEG 400 yang ditambahkan akan diabsorpsi oleh amilum sagu pregelatin dan tidak akan hilang (menguap) pada suhu pengujian. Nilai *loss on drying* 4,8 % tersebut berasal dari air yang terkandung dalam

serbuk, yang menguap akibat pemanasan selama uji yang dilakukan.

Keseragaman kandungan

Kombinasi PEG 400 dan amilum sagu pregelatin berpengaruh pada keseragaman kandungan zat aktif dalam tablet. Hal ini sejalan dengan hasil uji sifat alir yang juga dipengaruhi oleh perbedaan proporsi PEG dan amilum sagu pregelatin. Keseluruhan run yang yang diformulasikan memiliki keseragaman yang baik, karena serbuk yang dikempa memiliki sifat alir yang baik.

Berdasarkan data keseragaman kandungan tablet (Tabel III), hasil keseragaman kandungan tablet menunjukkan semua formula memiliki kadar rata-rata yang tinggi yaitu antara 95,81 - 96,96 % dengan nilai penerimaan kurang dari 15% (L1). Berdasarkan hasil tersebut dapat dikatakan sesuai dengan persyaratan keseragaman kandungan tablet pada Farmakope Indonesia V.

Tabel III. Hasil uji kandungan dan nilai penerimaan (NP)

Formula	Kandungan (%)*	NP (%)
run 1	95,81 ± 0,80	4,61
run 2	96,75 ± 0,51	2,98
run 3	96,10 ± 0,64	3,94
run 4	96,96 ± 0,59	2,96
run 5	96,40 ± 0,44	3,17
run 6	96,61 ± 0,40	2,85
run 7	96,61 ± 0,42	2,90
run 8	96,61 ± 0,66	3,48

Keterangan: tanda (*) menunjukkan hasil pengukuran ± SD dengan n = 10

Kekerasan

Kekerasan tablet merupakan parameter yang menggambarkan ketahanan tablet terhadap tekanan mekanik seperti guncangan, benturan dengan benda lain, keretakan selama pengemasan, penyimpanan serta pendistribusian ke tangan konsumen. Hasil penelitian menunjukkan peningkatan PEG 400 akan menurunkan kekerasan tablet. Sebaliknya kekerasan meningkat seiring dengan peningkatan kadar amilum sagu pregelatin, hal ini karena amilum sagu pregelatin memiliki sifat kompresibilitas yang baik (Kibbe, dkk., 2009; Angi, dkk., 2016).

Kerapuhan

Hasil uji kerapuhan tablet sejalan dengan hasil kekerasan, kerapuhan tablet menurun seiring dengan meningkatnya kadar amilum sagu pregelatin, karena dengan meningkatnya amilum sagu pregelatin akan meningkatkan kekerasan tablet.

Waktu hancur

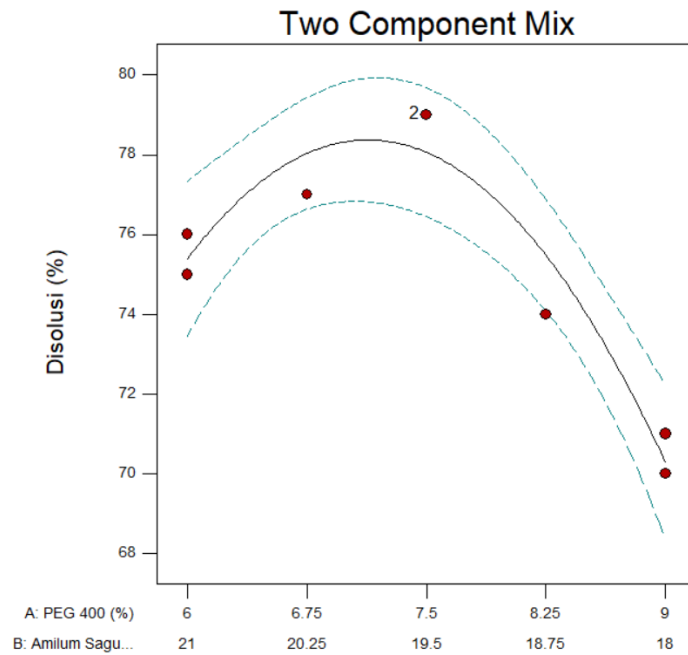
Waktu hancur adalah waktu yang dibutuhkan tablet untuk hancur menjadi granul atau partikel penyusunnya yang mampu melewati ayakan yang terdapat dibagian bawah uji. Amilum sagu pregelatin merupakan amilum sagu modifikasi sehingga dapat berfungsi sebagai superdisintegran. Dalam penelitian ini, peningkatan amilum sagu pregelatin justru meningkatkan waktu hancur tablet (waktu hancur tablet menjadi lebih lama). Hal ini disebabkan karena dengan peningkatan amilum

sagu pregelatin akan meningkatkan kekerasan tablet. Tablet yang semakin keras akan menghambat penetrasi cairan ke dalam tablet melalui pori-pori tablet sehingga memperpanjang waktu hancur (Sulaiman, 2017).

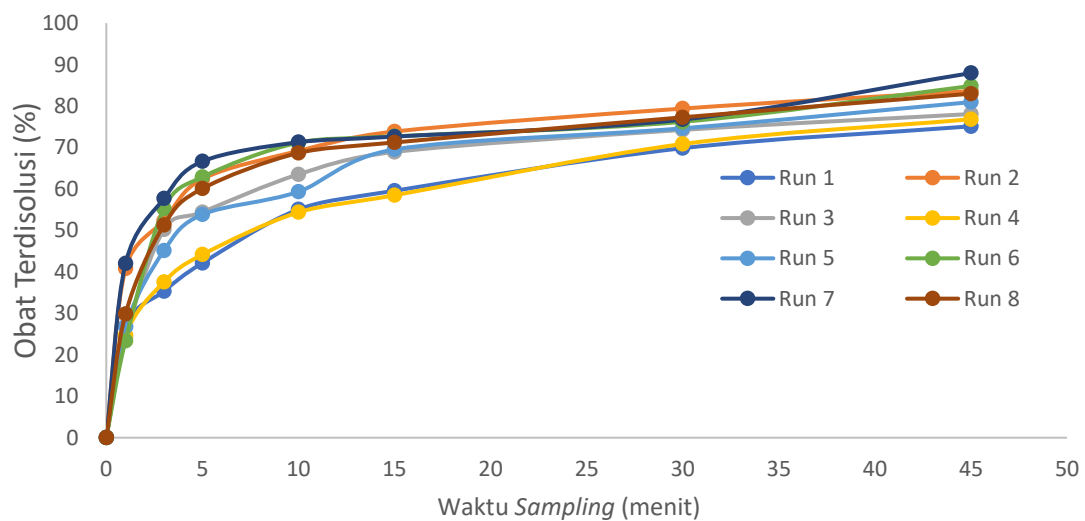
Uji disolusi

Disolusi adalah jumlah obat yang terlarut per satuan waktu dibawah kondisi, temperatur, dan komposisi medium yang telah terstandarisasi. Peningkatan proporsi amilum sagu pregelatin memperlihatkan peningkatan disolusi tablet karena amilum sagu pregelatin sebagai *carrier material* memiliki porositas dan kapasitas mengabsorpsi cairan yang besar (Lu dkk., 2017). Porositas akan meningkatkan laju disolusi tablet dengan cara memberikan kemudahan pada pelarut untuk berpenetrasi ke dalam pori-pori tablet sedangkan kapasitas absorpsi cairan mempengaruhi kecepatan hancur tablet, sehingga zat aktif terbebaskan dari massa tablet.

Gambar 3 menunjukkan terjadi peningkatan disolusi sampai pada komposisi amilum sagu pregelatin 19,87% dan PEG 400 7,13%, kemudian terjadi penurunan disolusi. Hal tersebut terjadi karena peningkatan komponen PEG 400 akan membuat obat menjadi bentuk cair sehingga sulit diabsorpsi oleh amilum sagu pregelatin yang berfungsi sebagai absorben. PEG 400 dalam jumlah banyak dapat menyebabkan fraksi obat yang tidak larut lebih banyak dibanding dengan fraksi obat yang larut



Gambar 3. Profil *simplex lattice design* respon disolusi tablet likuisolid meloksikam

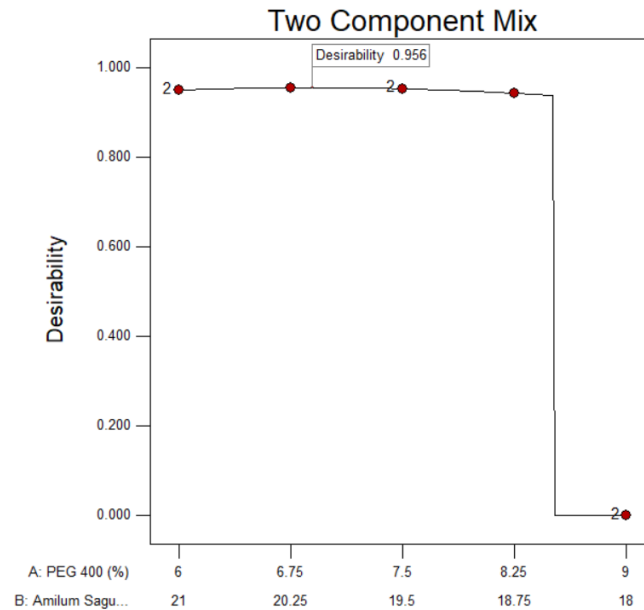


Gambar 4. Kurva jumlah meloksikam terdisolusi versus waktu

sehingga terjadi penurunan laju disolusi (Hadisoewignyo, 2012).

Gambar 4 menunjukkan profil disolusi tiap formula dari menit ke-0 sampai ke-45. Hasil uji disolusi mencapai 70% zat aktif larut dalam waktu 30 menit. Hasil ini memenuhi persyaratan berdasarkan persyaratan pada

Farmakope Indonesia 2015 dalam 30 menit tidak kurang dari 70% meloksikam telah terdisolusi dari jumlah yang tertera pada etiket. Formula dengan kadar PEG 400 terendah hingga tertinggi dalam percobaan mampu melepaskan lebih dari 70% meloksikam.



Gambar 5. Profil *desirability* formula optimum tablet likuisolid meloksikam

Penentuan Formula Optimum

Formula optimum tablet likuisolid meloksikam ditentukan dengan perangkat lunak Design Expert, berdasarkan sifat alir massa siap kempa dan sifat fisik tablet likuisolid. Hasil perhitungan didapatkan formula optimum berada pada proporsi pelarut PEG 400 sebanyak 6-8,5% dan *carrier material* amilum sagu pregelatin sebanyak 18,5-21%, dapat menghasilkan tablet likuisolid dengan sifat fisik seperti yang diinginkan (nilai *desirability* > 0,9) seperti (Gambar 5).

KESIMPULAN

Kombinasi PEG 400 dan amilum sagu pregelatin memberikan pengaruh yang signifikan terhadap sifat fisik serbuk dan sifat fisik tablet likuisolid meloksikam. Kombinasi PEG 400 sebagai pelarut sebanyak 6-8,5% dan amilum sagu pregelatin sebagai *carrier material* sebanyak 18,5-21% dapat menghasilkan formula optimum dengan nilai *desirability* sebesar 0,9.

DAFTAR PUSTAKA

Amidon, G.L., Lennernäs, H., Shah, and V.P., Crison, J.R., 1999, A Theoretical Basis For A Biopharmaceutic Drug Classification: The Correlation Of In Vitro Drug Product

Dissolution And In Vivo Bioavailability, *Pharmaceutical Research*, 12, 413-420.

Faiyaz, S., Nazrul, H., Fars, K., Alanazi, Ibrahim, A., and Alsarra, 2016, Solubility And Thermodynamic Function Of Lornoxicam In (PEG-400+Water) Mixtures At Different Temperatures, *Journal of Molecular Liquids*, 219, 439-443.

Hadisoewignyo, L., 2012, *Likuisolid: Teknik Pembuatan Tablet untuk Bahan Obat Tidak Larut Air*, *Medicinus*, 25, 32-37.

Bestari, A. N., Hidayatullah, R., Sulaiman, T. N. S., 2016, Pembuatan Amilum Sagu (Metroxylon sagu, Rottb.) Pregelatin Dan Material Komposit Sebagai Filler-Binder Sediaan Tablet, *Prosiding Rakernas dan Pertemuan Ilmiah Tahunan Ikatan Apoteker Indonesia*, Yogyakarta, e-ISSN : 2541-0474

Kibbe, A.H., 2009, Starch, Pregelatinized, In: Rowe, R.C., Sheskey, P.J. and Quinn M.E. (eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th Edition, Minneapolis, Pharmaceutical Press, 691-694.

Lu, M., Haonan, X., Jingzheng, J., Xiao, C., Tianzhi, Y., Dongkai, W., and Pingtian, D., 2017, Likuisolid Technique And Its Applications In Pharmaceutics, *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 12, 115-123.

- Majzoobi, M., Kaveh, Z., Blanchard, C.L., and Farahnaky, A., 2015, Physical Properties of Pregelatinized and Granular Cold Water Swelling Maize Starches in Presence of Acetic Acid, *Food Hydrocolloids.*, 51, 375-382.
- Seedher, N., and Bhatia, S., 2003, Solubility Enhancement Of Cox-2 Inhibitors Using Various Solvent Systems, *American Association of Pharmaceutical Scientists*, 4, 36-44.
- Sulaiman, T N S, 2007, *Teknologi dan Formulasi Sediaan Tablet*, Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Gajah Mada, Yogyakarta
- Wallick, D., 2009, Polyethylene Glycol, In: Rowe, R.C., Sheskey, P.J. and Quinn M.E. (eds.), *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, 6th Edition, Minneapolis, Pharmaceutical Press, 517-521.