

DISPERSI PADAT SEBAGAI METODE PENINGKATAN KELARUTAN BAHAN OBAT DALAM TABLET: FORMULASI DAN KARAKTERISASI

Aslamnur F. Ramadhana, Anis Y. Chaerunisa, Iyan Sopyan

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia

aslamnur16001@mail.unpad.ac.id

diserahkan 17/06/2021, diterima 29/07/2021

ABSTRAK

Kelarutan adalah salah satu faktor fisikokimia penting yang mempengaruhi pelepasan bahan aktif obat dalam formulasi tablet. Peningkatan kelarutan menjadi salah satu parameter yang terus dikembangkan dalam meningkatkan ketersediaan obat. Dispersi padat adalah sebuah metode yang cukup menjanjikan untuk meningkatkan kelarutan bahan obat. Dispersi padat terbukti dapat meningkatkan kelarutan obat yang sulit larut. Review artikel ini bertujuan untuk menjelaskan keuntungan dan kerugian dispersi padat, metode pembuatan dispersi padat, formulasi tablet dispersi padat, dan karakterisasi tablet dispersi padat. Metode yang dilakukan adalah dengan review jurnal dari tahun 2011 sampai tahun 2021. Dari kajian pustaka didapatkan aspek-aspek yang berkaitan dengan pembuatan tablet dengan metode dispersi padat meliputi teori tentang dispersi padat, jenis dan klasifikasi dispersi padat, metode pembuatan dispersi padat, teknologi yang digunakan dalam pembuatan dispersi padat, polimer yang digunakan dalam dispersi padat, dan karakterisasi dan evaluasi dispersi padat. Dengan demikian berbagai aspek yang berkaitan dengan peningkatan kelarutan bahan obat dengan metode dispersi padat dapat diketahui.

Kata Kunci: Dispersi padat, kelarutan, ketersediaan hayati, teknologi dispersi padat, polimer

ABSTRACT

Solubility is one of the important physicochemical factors that affect the release of active drug ingredients in tablet formulations. Increasing solubility is one of the parameters that continues to be developed in increasing drug availability. Solid dispersion is a promising method to increase the solubility of drug substances. Solid dispersion has been shown to increase the solubility of poorly soluble drugs. This review article aims to explain the advantages and disadvantages of solid dispersion, methods of preparing solid dispersions, formulation of solid dispersion tablets, and characterization of solid dispersion tablets. The method used is by reviewing journals from 2011 to 2021. From the literature review, it is found that aspects related to the manufacture of tablets using the solid dispersion method include the theory of solid dispersion, types and classification of solid dispersions, methods of making solid dispersions, and the technology used in the manufacture of solid dispersions, polymers used in solid dispersions, and the characterization and evaluation of solid dispersions. Thus, various aspects related to increasing the solubility of the drug substance by the solid dispersion method can be understood.

Keywords: Solid dispersion, solubility, bioavailability, solid dispersion technology, polymer.

PENDAHULUAN

Pemberian obat melalui rute oral merupakan rute pemberian obat yang paling sering digunakan dengan mudah dan murah. Tablet adalah salah satu bentuk sediaan oral yang paling populer saat ini karena pemberiannya mudah, kompak dan pembuatannya yang mudah. Bentuk sediaan cepat larut dapat hancur, larut, atau tersuspensi oleh air liur di mulut. Tetapi formulasi oral dengan kelarutan yang buruk menjadi masalah besar bagi para ilmuwan formulasi, peningkatan kelarutan harus menjadi perhatian utama untuk mendapatkan ketersediaan hayati yang ideal (Mohammadi dan Kumar, 2019).

Kelarutan merupakan faktor fisikokimia penting yang mempengaruhi absorpsi obat dan efektivitas terapeutiknya. Pengembangan formulasi tidak akan berhasil jika obat memiliki kelarutan air yang buruk. Laju disolusi yang rendah dan kelarutan yang rendah dari zat obat dalam air dalam cairan saluran pencernaan yang berair seringkali menyebabkan ketersediaan hayati yang rendah. Usaha untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi obat hidrofobik tetap menjadi salah satu tugas sulit dalam pengembangan obat. Beberapa metode telah diperkenalkan untuk mengatasi masalah ini (Dalvi *et al*, 2015).

Belakangan ini, banyak zat kimia baru yang disintesis berdasarkan struktur reseptor targetnya menggunakan kimia kombinatorial, yang menghasilkan molekul yang sangat besar dengan derajat hidrofobisitas yang tinggi. Kelarutan dalam air yang buruk dapat menyebabkan kelarutan yang buruk di saluran pencernaan dan ketersediaan hayati yang rendah dan tidak dapat diprediksi. Hampir 40% zat kimia baru yang ditemukan oleh para peneliti farmasi tidak dapat larut dengan baik atau bersifat lipofilik. Kelarutan obat tetap menjadi salah satu kualitas yang paling sulit dalam pengembangan formulasi dan ini

menghasilkan tantangan dalam pengiriman obat yang tidak larut dalam air (Bhavesh *et al*, 2015).

Obat yang sulit larut dalam air memerlukan dosis tinggi untuk mencapai konsentrasi plasma terapeutik setelah pemberian oral. Peningkatan tingkat dan kecepatan disolusi sangat diinginkan untuk senyawa tersebut, karena hal ini dapat menyebabkan peningkatan ketersediaan hayati oral yang lebih dapat direproduksi dan selanjutnya pada pengurangan dosis yang relevan secara klinis dan terapi yang lebih dapat diandalkan. Berbagai usaha telah dilakukan untuk memodifikasi kinetika pelarutan obat yang sulit larut untuk meningkatkan ketersediaan hayati. Pengalaman dengan dispersi padat selama 20-30 tahun terakhir menunjukkan bahwa ini adalah pendekatan yang sangat bermanfaat untuk meningkatkan kelarutan, laju disolusi, dan ketersediaan hayati obat yang sulit larut. Sejumlah obat tidak larut terbukti meningkatkan karakter disolusi ketika diubah menjadi dispersi padat. Dispersi padat digunakan untuk menghasilkan distribusi yang homogen dari sejumlah kecil obat dalam keadaan padat (Reena dan Vandana, 2012).

Meskipun pembentukan garam, pelarutan, dan pengurangan ukuran partikel secara umum digunakan untuk meningkatkan laju disolusi, penyerapan oral, dan ketersediaan hayati obat-obatan yang sulit larut dalam, teknik-teknik tersebut memiliki keterbatasan (Mohammadi dan Kumar, 2019).

Dispersi padat merupakan salah satu teknik yang paling menjanjikan. Dispersi padat secara tradisional telah digunakan sebagai metode yang efektif untuk meningkatkan sifat disolusi dan ketersediaan hayati obat yang sulit larut dalam air (Mohammadi dan Kumar, 2019). Tujuan dari review artikel ini adalah memberikan informasi lengkap tentang peningkatan kelarutan bahan obat dengan metode dispersi padat. Informasi

yang ingin sampaikan meliputi keuntungan dan kerugian dispersi padat, metode pembuatan dispersi padat, formulasi tablet dispersi padat, dan karakterisasi tablet dispersi padat.

METODE

Metode yang digunakan adalah review artikel dari jurnal antara tahun 2011-2020. Kriteria jurnal yang menjadi bahan penelitian ini adalah jurnal/artikel yang mengandung kata kunci, jurnal/artikel mengenai penelitian tentang formulasi dispersi padat, jurnal/artikel mengenai topik yang terkait dengan produksi tablet dengan metode dispersi padat, dan jurnal/artikel minimal terbitan tahun 2011. Proses pengumpulan pustaka dilakukan dengan cara melakukan pemilihan jumlah jurnal atau artikel dari 180 literatur menjadi 106 literatur. Proses pencarian dilakukan melalui elektronik based yang terindeks seperti *Google Scholar* (n=78) dan NCBI (n=28). Data yang didapat diperoleh berdasarkan pencarian jurnal tentang formulasi tablet dengan metode dispersi padat melalui *Google Scholar* dan NCBI. Kata kunci yang digunakan adalah “*solid dispersion*”, “*solid dispersion on tablet formulation*”, “*solid dispersion technology*” dan “jurnal dispersi padat.”

HASIL DAN PEMBAHASAN

Istilah dispersi padat didefinisikan sebagai dispersi dari satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa atau matriks inert pada keadaan padat yang dibuat dengan metode peleburan (fusi), pelarut atau peleburan dan pelarutan. Dispersi padat digunakan untuk banyak obat seperti

ritonavir (Mamatha *et al*, 2017).

Dari berbagai metode, dispersi padat sering kali metode yang paling berhasil dalam meningkatkan pelarutan dan ketersediaan hayati zat aktif yang sulit larut karena sederhana, ekonomis, dan menguntungkan. Percobaan dispersi padat dilakukan pada pertama kali oleh Sekiguchi dan Obi pada tahun 1961. Namun, istilah dispersi padat didefinisikan oleh Chiou dan Riegelman pada tahun 1971 sebagai “dispersi dari satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa *inert* pada wujud padat yang dibuat dengan metode peleburan (fusi), pelarut, atau metode peleburan-pelarut” (Nair *et al*, 2020). Pembentukan dispersi padat adalah salah satu strategi peningkatan disolusi yang paling banyak dipelajari. Meski demikian, hanya sedikit produk di pasaran yang menggunakan dispersi padat (Patel *et al*, 2014).

Keuntungan dispersi padat (Rubendra *et al*, 2016):

1. Peningkatan ketersediaan hayati obat dan perubahan kelarutan dalam air.
2. Lebih efisien daripada teknik pengurangan ukuran partikel, karena metode pengurangan ukuran partikel memiliki batas reduksi ukuran partikel sekitar 2–5 mm seringkali tidak cukup untuk meningkatkan kelarutan obat atau pelepasan obat di usus kecil.
3. Peningkatan laju disolusi dan luas penyerapan dan penurunan metabolisme pra-sistemik.
4. Transformasi obat dari bentuk cair menjadi padat.
5. Parameter seperti komposisi dan berat molekul pembawa, kristalinitas obat dan porositas partikel dan keterbasahan, bila berhasil

Tabel 1. Klasifikasi zat aktif berdasarkan kelarutan dan permeabilitas obat (Sachan *et al*, 2009)

Kelarutan	Permeabilitas	
	Tinggi	Rendah
Tinggi	Kelas 1	Kelas 3
Rendah	Kelas 2	Kelas 4

dikendalikan, dapat menghasilkan peningkatan ketersediaan hayati.

Kerugian dari dispersi padat (Rubendra *et al*, 2016):

1. Perubahan kristalinitas dan penurunan laju disolusi seiring bertambahnya waktu.
2. Kelembaban dan suhu memiliki efek yang lebih buruk pada dispersi padat daripada pada campuran fisik.
3. Beberapa dispersi padat mungkin menyulitkan penanganan karena lengket.
4. Sulit ditingkatkan menjadi skala manufaktur.

Aplikasi metode dispersi padat diantaranya adalah (Kumari dan Bishnoi, 2019):

1. Memungkinkan pemberian obat antitumor secara oral, sehingga tidak perlu menggunakan pemberian secara injeksi dan meningkatkan kepatuhan dan kenyamanan pasien.
2. Dispersi padat menjadi pembawa yang menawarkan keuntungan dengan menargetkan pelepasan bentuk yang sangat larut dari obat yang sulit larut dalam air untuk diserap ke tempat yang optimal.
3. Menghilangkan pengaruh makanan terhadap penyerapan obat, sehingga meningkatkan kenyamanan terapi karena obat tidak perlu dikonsumsi bersamaan dengan makanan.
4. Meningkatkan onset obat seperti obat anti inflamasi non steroid yang harus segera mengurangi inflamasi dan nyeri.
5. Karena penyerapan obat meningkat, maka dosis obat dapat dikurangi. Sehingga terapi dapat menjadi lebih murah.
6. Formulasi serbuk dispersi padat dapat digunakan sebagai sediaan inhalasi untuk terapi imunosupresif pada transplantasi paru-paru. Dengan demikian penggunaan anestesi lokal dan cairan iritan dapat dihindari.

Keterbatasan dispersi padat diantaranya adalah (Kapoor *et al*, 2012):

1. Metode pembuatan yang sulit dan mahal.
2. Reprodusibilitas sifat fisikokimia.
3. Kesulitan dalam memasukkan ke dalam formulasi bentuk sediaan.
4. Peningkatan skala proses manufaktur.
5. Stabilitas obat dan pembawa.

Dispersi padat dapat berfungsi sebagai perantara farmasi yang digunakan untuk pembuatan berbagai bentuk sediaan seperti tablet, kapsul dan granul, atau sebagai produk akhir farmasi, misalnya pelet yang dihasilkan dengan granulasi satu langkah dalam *fluidized bed* (Zhang *et al*, 2018).

Ketika dispersi padat terpapar dalam lingkungan berair, pembawa larut meninggalkan obat sebagai partikel koloid halus. Konsep ini menawarkan banyak keuntungan, seperti tidak menggunakan konstituen beracun, proses sederhana, formulasi yang fleksibel, pengurangan metabolisme pra-sistemik, dan meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat (Bikiaris, 2011).

Selain meningkatkan ketersediaan hayati, sistem dispersi padat saat ini sedang dipertimbangkan untuk bentuk sediaan *sustained release*. Perbedaan antara kedua penggunaan dispersi padat adalah penggunaan media pembawa dengan sifat yang berbeda (Khan *et al*, 2015).

Bergantung pada susunan molekul, dispersi padat dapat dari jenis berikut (Singh *et al*, 2011):

1. Campuran eutektik - campuran eutektik padat biasanya dibuat dengan mendinginkan leburan bersama dua komponen secara cepat untuk mendapatkan campuran fisik kristal yang sangat halus dari kedua komponen.
2. Larutan padat - tergantung pada kelarutannya, dua jenis larutan padat adalah:
 - Larutan padat kontinu - dalam larutan padat berkelanjutan, komponen dapat larut dalam semua proporsi, yaitu kekuatan ikatan antar komponen lebih kuat daripada ikatan antar

komponen individu.

- Larutan padat diskontinu - dalam larutan padat diskontinu, kelarutan masing-masing komponen dalam komponen lain terbatas

Tergantung pada distribusi zat terlarut dalam pelarut, larutan padat dapat terdiri dari dua jenis:

- Larutan kristal substitusi – yaitu larutan padat yang memiliki struktur kristal, molekul zat terlarut menggantikan molekul pelarut dalam kisi kristal.
 - Larutan padatan kristal interstisial - yaitu larutan padat di mana molekul terlarut terdapat pada ruang interstisial antara molekul pelarut dalam kisi kristal.
3. Larutan padat amorf - dalam larutan padat amorf, molekul zat terlarut terdispersi secara molekuler tetapi tidak teratur di dalam pelarut amorf.
 4. Larutan kaca dan suspensi kaca – larutan kaca adalah sistem homogen di mana zat terlarut larut dalam pelarut kaca. Keadaan kaca dicirikan oleh transparansi dan kerapuhan di bawah suhu transisi kaca. Istilah kaca mengacu pada bahan kimia murni atau campuran bahan kimia murni dalam keadaan seperti kaca.

Klasifikasi dispersi padat berdasarkan perkembangan terkini (Dixit *et al*, 2012):

1. Dispersi padat generasi pertama. Dispersi padat ini dibuat menggunakan pembawa kristal. Urea dan gula adalah pembawa kristal pertama yang digunakan dalam pembuatan dispersi padat. Dispersi padat generasi pertama memiliki kekekurangan karena tidak stabil secara termodinamika dan tidak melepaskan obat dengan lebih cepat.
2. Dispersi padat generasi kedua. Dispersi padat ini dibuat menggunakan pembawa amorf, bukan pembawa kristal. Obat terdispersi secara molekuler dalam pembawa polimerik.

Pembawa polimer dibagi menjadi dua kelompok:

- Polimer sintetis - povidon, polietilen glikol, dan polimetakrilat.
- Polimer alami - hidroksipropilmetilselulosa, etil selulosa, turunan pati seperti siklodekstrin.

3. Dispersi padat generasi ketiga. Dispersi padat ini menggunakan surfaktan atau campuran polimer amorf dan surfaktan sebagai pembawa. Generasi ini memiliki tingkat ketersediaan hayati tertinggi pada obat dengan kelarutan yang buruk. Surfaktan yang digunakan dalam dispersi padat generasi ketiga seperti inulin, poloxamer 407, dsb.
4. Dispersi padat generasi keempat. Pada generasi keempat, tujuan penggunaan dispersi padat adalah untuk meningkatkan kelarutan dan memperpanjang pelepasan secara terkendali. Dalam sistem ini, obat yang sulit larut dalam air didispersikan dalam pembawa yang larut dalam air atau pembawa yang tidak larut dalam air. Pembawa tidak larut air yang digunakan pada dispersi padat adalah etil selulosa, eudragit RS, eudragit RL, HPC, polietilen oksida (PEO), dan polimer karboksivinil (karbomer) (Bindhani dan Mohapatra, 2018).

Terdapat beberapa metode untuk membuat dispersi padat. Yaitu (Dharna *et al*, 2017):

- Penguapan pelarut
- Ekstrusi lelehan panas
- Metode fusi
- Metode pelarut
- Teknik kneading
- Kompleks inklusi
- Pengisian kapsul langsung
- Permukaan pembawa aktif
- Pengurangan ukuran partikel
- Adsorpsi pada pembawa tidak larut / sistem bed terfluidisasi

- Deposisi padat pada *super disintegrant*
- Metode aglomerasi leleh
- Metode *dropping*

Peleburan merupakan metode yang paling banyak digunakan karena ramah lingkungan, murah, dan jarang ditemukan adanya masalah stabilitas dan toksisitas (Saffoon *et al*, 2011). Teknologi yang dapat digunakan dalam pembuatan dispersi padat adalah *vacuum drying*, *spray drying*, *freeze drying*, *hot spin mixing*, *roll-mixing*, *co-milling*, dan penyemprotan pada butiran gula menggunakan sistem pelapisan unggul terfluidisasi untuk menghilangkan pelarut organik. Meskipun memiliki potensi besar untuk meningkatkan pelarutan obat, metode pembuatan tradisional memiliki keterbatasan yang serius, seringkali berhubungan dengan ketidakstabilan fisik dari dispersi padat selama penyimpanan, masalah dengan penggilingan, atau sulit untuk menghilangkan pelarut. Untuk mengatasi masalah ini, teknologi cairan superkritis sebagai metode penguapan pelarut alternatif sudah diteliti untuk membuat dispersi padat bebas pelarut (Kim *et al*, 2011).

Teknologi fluida superkritis, berdasarkan prinsip penguapan pelarut, dapat diterapkan pada pembuatan nanopartikel dispersi padat amorf. Karbon dioksida superkritis (SC-CO₂) digunakan sebagai *antisolvent* pada proses *supercritical antisolvent* (SAS) karena titik kritisnya yang relatif rendah (tekanan kritis = 7,38 MPa, suhu kritis = 31,1°C). Nanopartikel dispersi padat amorf yang dibuat menggunakan proses SAS telah digunakan untuk meningkatkan kelarutan, disolusi, dan ketersediaan hayati oral dari zat aktif yang tidak larut dalam air seperti itrakonazol, dutasterida, dan valsartan (Ha *et al*, 2015).

Teknologi *electrospray* juga dapat digunakan untuk membuat dispersi padat. Teknologi *electrospray* adalah teknik yang menggunakan gaya elektrostatis untuk menghasilkan serat atau bola dari larutan polimer. Partikel atau serat mikro atau nano dapat dibuat dengan menyesuaikan berbagai parameter alat *electrospray*. Teknologi *electrospray* memiliki berbagai keunggulan, diantaranya pengoperasian yang sederhana dan industrialisasi yang mudah, efisiensi enkapsulasi dan rasio loading obat yang

Tabel 2. Kelebihan dan kekurangan berbagai metode pembuatan dispersi padat

Metode	Kelebihan	Kekurangan	Aplikasi	Referensi
Metode peleburan	• Metode pembuatan sederhana. • Ekonomis.	• Obat dan pembawa dapat terdegradasi. • Dapat terjadi pemisahan selama pendinginan. • Jika obat dan pembawa tidak tercampur dengan baik/tidak kompatibel, dispersi padat tidak akan homogen.	Sulfathiazole, clotrimazole, albendazole, tacrolimus, fenofibrate.	Madgulkar <i>et al</i> , 2016., Jiménez <i>et al</i> , 2017., Xu <i>et al</i> , 2018., Karolewicz <i>et al</i> , 2016.
Metode aglomerasi leleh	Menghasilkan disolusi yang baik.	Tidak cocok untuk obat termolabil.	Diazepam, Lactose monohydrate.	Seo <i>et al</i> , 2003., Vilhelmsen, 2005.

Metode	Kelebihan	Kekurangan	Aplikasi	Referensi
Metode penguapan pelarut	Degradasi obat dan pembawa dapat dihindari karena pelarut dapat diuapkan di suhu rendah.	• Sulit menguapkan semua pelarut. • Residu pelarut dapat tersisa pada produk. • Harus menggunakan pelarut yang sesuai.	Dutasteride, tadalafil, glimepiride, nimodipine, diclofenac, azithromycin, tectorigenin, flurbiprofen, cilostazol, ticagrelor, piroxicam, indomethacin, loratadine, abietic acid, efavirenz, repaglinide, prednisolone	Choi <i>et al</i> , 2018., Choi <i>et al</i> , 2017., Reginald-Opapa <i>et al</i> , 2015., Sun <i>et al</i> , 2018., Jafari, 2013., Adeli, 2016., Shuai <i>et al</i> , 2016., Daravath <i>et al</i> , 2015., Mustapha <i>et al</i> , 2015., Kim <i>et al</i> , 2019., Al-Hamidi <i>et al</i> , 2015., Zhang <i>et al</i> , 2017., Frizon <i>et al</i> , 2013., Cuzzucoli <i>et al</i> , 2018., Alves <i>et al</i> , 2014., Yin <i>et al</i> , 2012., Nguyen <i>et al</i> , 2017.
Ekstrusi panas	• Bebas pelarut. • Suhu dapat dikendalikan. • Dapat diproduksi dengan skala besar.	• Tidak cocok untuk obat termolabil. • Membutuhkan pembawa yang sifat termoplastis yang sesuai.	Ritonavir, naproxen, oleanolic acid, efavirenz, tamoxifen, lafutidin, disulfiram, bicalutamide, itraconazole, miconazole, glyburid	Srinarong <i>et al</i> , 2011., Zhao <i>et al</i> , 2019., Haser <i>et al</i> , 2017., Gao <i>et al</i> , 2017., Sathigari <i>et al</i> , 2012., Chowdhury <i>et al</i> , 2018., Fule dan Amin, 2014., Zhang <i>et al</i> , 2018., Abu-Diak <i>et al</i> , 2012., Solanki <i>et al</i> , 2018., Guns <i>et al</i> , 2011., Alshafiee <i>et al</i> , 2019.
Metode fusi	• Waktu produksi cepat. • Bebas pelarut.	Tidak cocok untuk obat termolabil.	Furosemide, paclitaxel, manidipine, olanzapine, diacerein.	Srinarong <i>et al</i> , 2011., Prasad <i>et al</i> , 2018., Shen <i>et al</i> , 2013., Chamsai <i>et al</i> , 2017., Krishnamoorthy <i>et al</i> , 2012., Aggarwal <i>et al</i> , 2011.
<i>Spray-drying</i>	• Waktu produksi cepat. • Dapat mengubah partikel mikro menjadi partikel nano. • Proses yang kuat. • Dapat diproduksi dengan skala besar.	Residu pelarut dapat tersisa pada produk.	Nilotinib, spironolactone, valsartan, rebamipide, artemether, naproxen	Srinarong <i>et al</i> , 2011., Prasad <i>et al</i> , 2018., Shen <i>et al</i> , 2013., Chamsai <i>et al</i> , 2017., Krishnamoorthy <i>et al</i> , 2012., Aggarwal <i>et al</i> , 2011.

Metode	Kelebihan	Kekurangan	Aplikasi	Referensi
Metode cairan superkritik	Kondisi produksi yang ringan.	- Residu pelarut dapat tersisa pada produk. - Kekuatan solubilisasi cairan superkritik (CO₂) terbatas.	Ketoprofen, irbesartan, apigenin, carbamazepine, glibenclamide, carvedilol	Srinarong <i>et al</i> , 2011., Franco <i>et al</i> , 2018., Adeli, 2016., Zhang <i>et al</i> , 2013., Moneghini <i>et al</i> , 2001., Tabbakhian <i>et al</i> , 2014., Djuris <i>et al</i> , 2019.
Freeze-drying	- Kondisi produksi yang ringan - Dapat diproduksi dengan skala besar	- Residu pelarut dapat tersisa pada produk - Membutuhkan waktu lama. - Butuh biaya besar.	Nifedipine dan sulfamethoxazole, celecoxib, meloxicam, docetaxel	Srinarong <i>et al</i> , 2011., Altamimi <i>et al</i> , 2017, Jacobsen <i>et al</i> , 2019., Suzuki <i>et al</i> , 2018., Ngo <i>et al</i> , 2018.
Metode presipitasi	co- Menghasilkan laju disolusi dan kelarutan yang baik dibandingkan dengan metode lain	Pembentukan partikel sangat cepat sulit mengendalikan ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel.	Silymarin, celecoxib, GDC-0810	Sonali <i>et al</i> , 2010., Dhupal <i>et al</i> , 2007., Hou <i>et al</i> , 2019.
Metode dropping	- Tidak menggunakan pelarut organik - Menghindari masalah pulverisasi dan kompresibilitas.	Butuh pengembangan dari segi stabilitas dan keseragaman bentuk.	Meloxicam, Atorvastatin calcium	Bashiri-Shahroodi <i>et al</i> , 2008., Lakshmi <i>et al</i> , 2010.

tinggi, tetapi tidak mempengaruhi aktivitas obat. Dispersi padat ketoprofen dapat dibuat dengan menggunakan teknologi *electrospray*. Dengan jarak penerimaan 15 cm dan kecepatan 2 mL/jam dengan tegangan 10 kV, laju disolusi dispersi padat ketoprofen mencapai 30 kali lebih cepat daripada bahan obat ketoprofen, kemungkinan karena dispersi yang lebih tinggi dan rasio permukaan terhadap volume yang lebih besar, sehingga pelepasan obat menjadi lebih baik. Hasil identifikasi fase dispersi padat ketoprofen menunjukkan bahwa ketoprofen terdapat dalam bentuk amorf (Liu *et al*, 2018).

Pelarut yang akan dimasukkan untuk formulasi dispersi padat harus memenuhi persyaratan berikut (Dixit *et al*, 2012):

1. Obat dan pembawa harus dapat larut.

2. Pelarut toksik harus dihindari karena risiko kadar residu setelah pembuatan, seperti kloroform dan diklorometana.

3. Etanol dapat digunakan sebagai alternatif karena tidak terlalu beracun.

4. Sistem berbasis air lebih disukai.

5. Surfaktan digunakan untuk membuat larutan obat dan pembawa tetapi karena dapat mengurangi suhu transisi gelas, maka penggunaannya harus dipertimbangkan.

Sedangkan pembawa harus memenuhi persyaratan berikut (Kaushik *et al*, 2020):

1. Disolusi cepat dalam air.

2. Tidak beracun dan inert secara farmakologis.

3. Stabil dalam panas untuk metode fusi.

4. Dapat larut dalam berbagai pelarut.

5. Dapat meningkatkan kelarutan obat dalam air.

6. Kompatibel secara kimia dengan obat.
7. Hanya membentuk kompleks lemah dengan obat.

Penggunaan polimer hidrofilik pada sistem dispersi padat dapat meningkatkan laju disolusi obat yang terdispersi dalam matriks pada tingkat molekuler (Khan *et al*, 2015). Pembawa yang larut dalam air, seperti polietilen glikol (PEG) dan polivinil pirolidon (PVP), adalah pembawa polimer yang paling umum digunakan untuk meningkatkan kelarutan dalam dispersi padat. Sejumlah besar bahan pembawa yang larut dalam air yang sesuai untuk dispersi padat telah muncul baru-baru ini, termasuk hidroksipropil selulosa (HPC), hidroksipropilmetil selulosa (HPMC), hidroksipropilmetil selulosa ftalat (HPMCP), kitosan, dan gelucires (Huang *et al*, 2019).

Polietilen glikol (PEG) dengan berat molekul 1500–20.000 biasanya digunakan dalam pembuatan dispersi padat. PEG memiliki kelarutan yang baik, tetapi kelarutannya menurun seiring dengan peningkatan massa molar PEG. Manfaat khusus PEG dalam pembuatan dispersi padat adalah pembawa ini dapat larut dalam pelarut organik yang umum digunakan. Titik lebur PEG berada di bawah 65°C (misalnya, rentang lebur PEG 1000, PEG 4000, dan PEG 6000 masing-masing adalah 30–40, 50–58, dan 55–63°C). Titik leleh PEG yang rendah sangat membantu dalam pembuatan dispersi padat dengan berbagai metode. Selain itu, PEG juga dapat meningkatkan keterbasahan senyawa yang sulit larut (Alshehri *et al*, 2020).

PVP adalah salah satu pembawa polimer yang paling banyak digunakan untuk formulasi dispersi padat. Karena kelarutannya dalam pelarut yang mudah menguap seperti alkohol, PVP menjadi kandidat yang cocok untuk pembuatan dispersi padat melalui metode pelarut. Metode pelarut dapat ditingkatkan dengan menggunakan

metode *spray drying*. Oleh karena itu, banyak penelitian mencoba memformulasikan dispersi padat berbasis PVP melalui metode pelarut dan *spray drying*. Sebagian besar PVP dengan berat molekul tinggi biasanya memiliki suhu transisi gelas (T_g) yang tinggi sehingga tidak sesuai untuk metode *melt quench*, terutama untuk obat dengan titik leleh rendah dan obat-obatan termolabil. Laju disolusi dispersi padat berbasis PVP tergantung pada berat molekul PVP yang digunakan. Peningkatan berat molekul berbanding terbalik dengan laju disolusi karena peningkatan berat molekul menyebabkan peningkatan viskositas dan pembengkakan PVP dalam fase larutan. Hal ini menurunkan difusi molekul obat dari batas permukaan bahan ke dalam larutan dan menghambat disolusi. Keseimbangan optimal antara laju disolusi dan kadar polimer telah menghasilkan grade PVT 30 K untuk pembuatan dispersi berbasis PVP.

Copovidone adalah *co-polymer* dari vinyl-pyrrolidone dan vinyl-acetate dengan perbandingan 6:4. Copovidone merupakan polimer amorf yang larut dalam air, yang pada awalnya digunakan sebagai bahan pengikat dan pembentuk film dalam industri farmasi. Copovidone memiliki kelebihan dibandingkan PVP dari segi proses. Pertama, karena substituen vinil asetat hidrofilik yang relatif lebih sedikit, Copovidone mampu melarutkan berbagai zat aktif dengan berbagai polaritas. Kedua, Copovidone memiliki temperatur transisi kaca sekitar 100°C dan terdegradasi pada temperatur yang jauh lebih tinggi, yaitu 230°C. Rentang suhu yang besar ini memungkinkan penggunaan dalam formulasi dispersi padat dari zat aktif dengan titik leleh rendah dan tinggi menggunakan teknologi ekstrusi leleh panas (HME). Oleh karena itu, HME adalah metode yang paling banyak digunakan diikuti dengan *spray drying* untuk pembuatan dispersi

padat berbasis Copovidone (Nair *et al*, 2020).

Poloxamer merupakan salah satu pembawa yang banyak digunakan dalam formulasi farmasi untuk melarutkan obat yang sulit larut dalam air. Poloxamer adalah kopolimer blok non-ionik yang terdiri dari dua rantai polioksietilen hidrofilik yang dihubungkan oleh rantai polioksipropilen hidrofobik. Poloxamer digunakan sebagai surfaktan, zat penstabil, zat pelarut, zat pembasah, dan zat pembawa. Tambe dan Pandita berhasil menggunakan poloxamer sebagai pembawa dalam dispersi padat asam boswellic (Tambe dan Pandita, 2018).

Turunan selulosa sering digunakan untuk menstabilkan obat dalam bentuk amorf. Dominasi turunan selulosa sebagai stabilisator terlihat dari banyaknya dispersi padat amorf yang telah disetujui oleh regulator untuk dipasarkan. Popularitas ini mungkin disebabkan oleh berat molekul yang tinggi dan sifat fisikokimia lainnya, sehingga sebagian besar turunan selulosa tidak dapat diserap dari saluran pencernaan. Sifat ini membuat turunan selulosa lebih aman dibandingkan dengan polimer sintesis pada banyak aplikasi pengiriman obat. Selain sifat turunan selulosa yang baik pada kondisi fisiologis, interaksi obat-polimer yang kuat dan suhu transisi gelas (T_g) yang tinggi menjadikan turunan selulosa stabilisator yang baik untuk pembuatan dispersi padat amorf (Chavan *et al*, 2019).

HPMC adalah polimer hidrofilik non-ionik yang larut dalam air dan sebagian besar pelarut organik seperti metanol, etanol, propanol, dan diklorometana. Kelarutan dalam pelarut organik yang mudah menguap membuat HPMC cocok untuk formulasi dispersi padat dengan metode penguapan pelarut dan *spray drying*. Sebaliknya, kelarutan dalam air memungkinkan formulasi dispersi padat dengan teknik *freeze drying*. Meskipun selulosa murni bersifat semi-kristal

(kristalinitas 50-60%), HPMC adalah zat amorf yang menunjukkan suhu transisi gelas (T_g) yang cukup tinggi dari 180°C. Oleh karena itu metode fusi, termasuk HME bukan metode yang cocok untuk dispersi berbasis HPMC. Meskipun demikian, metode fusi telah digunakan secara luas dalam dispersi terner, di mana HPMC digunakan sebagai penghambat nukleasi kristal dan anti-plasticizer (Nair *et al*, 2020).

HPMCAS adalah ester campuran suksinat selulosa yang merupakan turunan amorf amfifilik selulosa. HPMCAS tersedia dalam tiga *grade* berdasarkan pada kandungan asetil dan suksinilnya, yaitu L, M, dan H. Karena terdapat gugus suksinat HPMCAS memiliki potensi ionisasi. Gugus suksinat dalam struktur HPMCAS memiliki nilai pK_a 5.0; sehingga umumnya polimer tak terionkan di bawah pH 4,0 dan terionisasi di atas pH 6,0. Sifat ionisasi ini terjadi pada kelarutan polimer yang bergantung pada pH. HPMCAS bersifat amfifilik, stabil pada suhu tinggi, dan larut dalam pelarut organik. Sifat ini membuat *spray drying* menjadi metode pilihan untuk produksi dispersi padat berbasis HPMCAS. Selanjutnya, rentang suhu besar antara transisi kaca (120°C) dan suhu degradasi (270°C) (270–120 = 150°C) juga sesuai untuk formulasi dispersi padat dengan ekstrusi lelehan panas (HME) (Nair *et al*, 2020).

Soluplus® adalah eksipien inovatif yang dapat meningkatkan kelarutan dan ketersediaan hayati baru untuk zat aktif yang sulit larut dalam air. Soluplus® dapat membentuk dispersi padat dalam proses ekstrusi lelehan panas berkat kemampuan alir yang tinggi dan kemampuan ekstrusi yang sangat baik. Dispersi padat yang dihasilkan dapat meningkatkan ketersediaan hayati in vivo zat aktif (Vasconcelos *et al*, 2016). Soluplus® adalah kopolimer yang terdiri dari polietilen glikol (13% PEG 6000), polivinil

kaprolaktam (57%), dan polivinil asetat (30%). Soluplus® merupakan polimer amfifilik, di mana PEG memberikan sifat hidrofilik, sedangkan domain vinil kaprolaktam dan vinil asetat bersifat lipofilik dalam matriks polimer. Berat molekul Soluplus® berkisar dari 90.000 hingga 1.40.000 g/mol. Soluplus® memiliki suhu transisi gelas yang relatif rendah (T_g) 70°C. Soluplus® tidak banyak digunakan dalam dispersi padat terner yang dikombinasikan dengan polimer T_g tinggi seperti PVP dan HPMC. Karena Soluplus® dapat menstabilkan larutan kaca melalui mekanisme selain T_g tinggi, Soluplus® digunakan dalam dispersi padat amorf tanpa polimer tambahan. Soluplus® dapat larut dalam pelarut berair maupun organik karena bersifat amfifilik. Kelarutan dalam pelarut organik yang mudah menguap membuat Soluplus® kandidat yang cocok untuk formulasi dispersi dengan metode penguapan pelarut dan spray drying. Metode *freeze drying* lebih jarang digunakan dalam formulasi dispersi berbasis Soluplus® meskipun Soluplus® menunjukkan

kelarutan air yang baik (Nair *et al*, 2020).

Penggunaan dispersi padat pada obat yang larut dalam air menggunakan polimer yang tidak larut dalam air seperti etil selulosa (EC) dan resin polimetakrilat sebagai bahan pembawa memungkinkan untuk memperlambat, mempertahankan, memperpanjang, atau bahkan mengendalikan pelepasan obat. Pembawa lipid lainnya, seperti kolesterol, tristearin, β -sitosterol, dan lilin karnauba, juga disarankan sebagai bahan matriks yang dapat mengatur pelepasan obat (Huang *et. al*, 2019).

Dispersi padat saat ini dianggap sebagai salah satu metode paling efektif untuk meningkatkan kelarutan dan ketersediaan hayati obat yang sulit larut dalam air. Meskipun jumlah produk di pasaran dibatasi oleh masalah yang berkaitan dengan pembuatan, stabilitas, dan penyimpanan obat, produk dispersi padat masih terus bertambah dalam segi klinis berdasarkan peningkatan metode manufaktur dan pembawa untuk menyelesaikan masalah di atas.

Tabel 3. Kelebihan dan kekurangan berbagai polimer yang digunakan dalam pembuatan dispersi padat.

Polimer	Kelebihan	Kekurangan	Aplikasi	Referensi
PEG	• Titik lebur dibawah 65°C. • Meningkatkan keterbasahan senyawa yang sulit larut.	Berat molekul yang rendah dapat menyebabkan toksisitas.	Griseofulvin, Fenofibrate, Nimodipine	Alshehri <i>et al</i> , 2020., Tran <i>et al</i> , 2019.
PVP	Mudah larut dalam pelarut yang mudah menguap.	• Suhu transisi gelas tinggi. • Tidak cocok untuk metode yang menggunakan panas.	Nifedipine, Nabilone, Griseofulvin, Troglitazone, Liponavir, Ritonavir	Nair <i>et al</i> , 2020., Tran <i>et al</i> , 2019.
HPMC	Mudah larut dalam pelarut organik yang mudah menguap.	• Suhu transisi gelas tinggi. • Kurang cocok untuk metode fusi.	Nivaldipine, Itraconazole, Tacrolimus, Tacrolimus, Etravirine, Etravirine, Verapamil, Rosuvastatin, Everolimus.	Nair <i>et al</i> , 2020., Tran <i>et al</i> , 2019.

Polimer	Kelebihan	Kekurangan	Aplikasi	Referensi
HPMCAS	- Bersifat ampifilik. - Stabil pada suhu tinggi. - Mudah larut dalam pelarut organik. - Rentang suhu besar antara transisi kaca dan degradasi besar.	- Pelepasan obat lambat. - Sifat <i>milling</i> yang buruk.	Torcetrapib, Telaprevir, Duloxetine, Posaconazole, Vemurafenib, Ivacaflor.	Nair <i>et al</i> , 2020., Tran <i>et al</i> , 2019, Vo <i>et al</i> , 2018.
Kitosan	- Biokompatibilitas dan biodegradabilitas baik. - Tidak beracun. - Murah. - Bersifat serbaguna	Sulit larut dalam air.	Telmisartan, Andrographolide, Daidzein.	Shete <i>et al</i> , 2012.
Gelucires	- Tidak butuh pelarut tambahan. - Tidak ada pengotor beracun. - Biokompatibilitas dan biodegradabilitas baik. - Mencegah iritasi di lambung. - Dapat digunakan sebagai pembawa zat aktif yang sensitif terhadap oksidasi, kelembapan, atau cahaya.	- Sifat alir buruk. - Kompresibilitas buruk. - Pulverisasi sulit.	Flurbiprofen, Ursolic acid.	Dabir dan Purkar, 2018., Daravath <i>et al</i> , 2015.,
Copovidone	- Mampu melarutkan zat dengan berbagai polaritas. - Suhu transisi gelas dan degradasi yang tinggi.	Proses <i>spray drying</i> menyebabkan kompresibilitas rendah.	Megesterol acetate, Ledipasvir.	Nair <i>et al</i> , 2020.
Poloxamer	- Biokompatibel dengan banyak obat. - Dapat digunakan pada obat hidrofilik dan hidrofobik. - Dapat memperpanjang waktu kontak obat dengan jaringan tubuh dan meningkatkan bioavailabilitas. - Dapat memperpanjang pelepasan obat. - Dapat mencegah agregasi protein.	- Kekuatan mekanis lemah. - Erosi menyebabkan disolusi cepat - Permeabilitas tinggi. - Keterbatasan karena berat molekul. - Waktu tinggal singkat.	Carvedilol, Docetaxel.	Narendra <i>et al</i> , 2010., Sharma <i>et al</i> , 2013.

Polimer	Kelebihan	Kekurangan	Aplikasi	Referensi
Soluplus	- Memiliki suhu transisi gelas yang relatif rendah. - Dapat digunakan dalam dispersi padat amorf tanpa polimer tambahan. - Bersifat amfifilik. - Mudah larut dalam air dan pelarut organik. - Kemampuan alir dan ekstrusi baik.	Tidak cocok dengan polimer Tg tinggi seperti PVP dan HPMC.	Diosgenin, Furosemide.	Nair <i>et al</i> , 2020, Prasad <i>et al</i> , 2018.

Dalam beberapa tahun terakhir, pembawa yang digunakan dalam formulasi dispersi padat semakin dikembangkan. Beberapa studi menggunakan pembawa baru, sedangkan studi lain menggunakan lebih dari satu pembawa untuk produksi formulasi dispersi padat. Dengan menggunakan lebih dari satu pembawa dalam formulasi dispersi padat, maka banyak metode efektif yang dirancang, rekristalisasi dapat diturunkan, dan stabilitas dispersi padat dapat ditingkatkan. Beberapa pembawa yang digunakan baru-baru ini adalah Inulin®, Gelucire®, Pluronic®, dan Soluplus®.

Dalam proses pembuatannya, Kinetisol Dispersing (KSD) adalah proses pencampuran energi tinggi baru untuk pembuatan dispersi padat, di mana obat dan pembawa diproses dengan menggunakan serangkaian bilah yang berputar cepat melalui kombinasi energi kinetik tanpa sumber panas dari luar. Metode ini membawa harapan baru untuk pengembangan lebih banyak produk dispersi padat di masa depan (Tran *et al*, 2019).

Dispersi padat dapat dikarakterisasi dengan menggunakan berbagai metode seperti; *Differential Scanning Calorimetry*, *Differential Thermal Analysis*, metode *Thermo-Microscopic*,

X-ray Diffraction, *Fourier Transform Infra Red Spectroscopy* (FTIR), *Scanning Electron Microscopy* (SEM), studi disolusi, dan studi stabilitas.

1. *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

DSC dapat digunakan untuk menentukan kristalinitas zat dengan mengukur panas yang berhubungan dengan peleburan (fusi) zat. DSC adalah teknik yang mengukur aliran panas masuk atau keluar material sebagai fungsi waktu atau suhu.

2. *Differential Thermal Analysis* (DTA)

Differential Thermal Analysis adalah analisis termal yang menggunakan zat pembanding sebagai acuan perbandingan hasilnya. Senyawa pembanding ini biasanya zat inert. Senyawa sampel dan pembanding dipanaskan secara bersamaan dalam satu tempat, kemudian perbedaan temperatur material sampel dengan temperatur pembanding direkam selama siklus pemanasan dan pendinginan. DTA melibatkan pemanasan atau pendinginan dari senyawa sampel dan pembanding dalam kondisi yang sama saat dilakukan perekaman dalam berbagai perbedaan temperatur antara senyawa sampel dan pembanding. Perbedaan temperatur ini lalu diplot berdasarkan waktu

atau temperatur. Perbedaan temperatur juga dapat meningkat diantara dua sampel inert saat diberikan perlakuan panas yang berbeda. DTA digunakan pada studi sifat termal dan perubahan fase yang tidak mengakibatkan perubahan entalpi. Hasil pengujian DTA adalah kurva yang menunjukkan diskontinuitas pada temperatur transisi dan kemiringan kurva pada titik tertentu akan bergantung pada mikrostruktur sampel pada temperatur tersebut (Hidayanti *et al*, 2016).

3. Metode Thermo-Microscopic

Metode ini menggunakan mikroskop tahap panas untuk mempelajari diagram fase sistem biner. Campuran fisik atau dispersi (kira-kira 1 mg) pada slide dipanaskan dengan kecepatan 1-5°C per menit. Titik lebur dan titik leleh kemudian dicatat dengan observasi visual. Metode ini membutuhkan sedikit sampel tetapi hanya dapat digunakan pada senyawa yang stabil secara termal (Dixit *et al*, 2012).

4. Difraksi Sinar-X

Difraksi sinar-X adalah teknik untuk mempelajari struktur kristal dan jarak atom. Prinsip difraksi sinar-X berdasarkan pada interferensi konstruktif sinar-X monokromatik dan sampel kristal. Sinar-X dihasilkan oleh tabung sinar *acathode*, disaring untuk menghasilkan radiasi monokromatik, kemudian dikolimasi menjadi konsentrat, dan diarahkan ke sampel. Interaksi sinar dengan sampel menghasilkan interferensi konstruktif (dan sinar bias) ketika kondisi memenuhi hukum Bragg. Hukum ini menghubungkan panjang gelombang radiasi elektromagnetik dengan sudut difraksi dan jarak kisi dalam sampel kristalin. Sinar-X yang terdifraksi ini kemudian dideteksi, diproses, dan diukur. Dengan memindai sampel melalui rentang sudut 2θ , semua kemungkinan arah difraksi

dari sambungan bisa dicapai karena orientasi acak dari bahan bubuk. Senyawa dapat diidentifikasi melalui konversi puncak difraksi menjadi jarak-d karena setiap senyawa memiliki satu set jarak-d yang unik. Biasanya hal ini dilakukan dengan membandingkan jarak-d senyawa dengan pola referensi standar (Bunaciu *et al*, 2015).

5. Fourier Transform Infra Red Spectroscopy (FTIR)

Prinsip kerja FTIR adalah mengenali gugus fungsi suatu senyawa berdasarkan absorbansi inframerah yang dilakukan terhadap senyawa tersebut. Senyawa yang berbeda memiliki pola absorbansi yang berbeda, sehingga senyawa-senyawa dapat dibedakan dan diidentifikasi (Sjahfirdi *et al*, 2015).

6. Scanning Electron Microscopy (SEM)

Scanning Electron Microscope (SEM) adalah salah satu jenis mikroskop elektron yang menggambar sampel dengan memindainya menggunakan sinar elektron berenergi tinggi. Elektron memiliki resolusi yang lebih tinggi daripada cahaya, dimana cahaya hanya mampu mencapai 200 nm sedangkan elektron bisa mencapai 0,1 – 0,2 nm. Elektron akan berinteraksi dengan atom-atom sehingga sampel menghasilkan sinyal yang mengandung informasi tentang bentuk permukaan sampel, komposisi, dan karakteristik lainnya seperti konduktivitas listrik (Wijayanto dan Bayuseno, 2013).

7. Studi Disolusi

Studi disolusi dilakukan dengan menggunakan peralatan USP tipe-II 8 dengan dayung berputar pada 100 rpm pada $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Studi disolusi dilakukan dengan mengisi bubuk dalam kapsul dan menempatkan kapsul dalam keranjang dalam media disolusi (900 mL, 0,1N HCl). Produk padat, dispersi padat serta

Tabel 4. Contoh sediaan dispersi padat yang tersedia di pasaran (Tran *et al*, 2019).

Produk	Zat Aktif	Polimer	Pembuat
Afeditab®	Nifedipine	Poloxamer atau PVP	Elan Corp, Irlandia
Cesamet®	Nabilone	PVP	Lilly, USA
Cesamet®	Nabilone	PVP	Valeant Pharmaceuticals, Kanada
Certican®	Everolimus	HPMC	Novartis, Swiss
Gris-PEG®	Griseofulvin	PEG	Novartis, Swiss
Gris-PEG®	Griseofulvin	PVP	VIP Pharma, Denmark
Fenoglide®	Fenofibrate	PEG	LifeCycle Pharma, Denmark
Nivadil®	Nivaldipine	HPC/HPMC	Fujisawa Pharmaceuticals Co., Ltd
Nimotop®	Nimodipine	PEG	Bayer
Torcetrapib®	Torcetrapib	HPMC AS	Pfizer, USA
Ibuprofen®	Ibuprofen	Various	Soliqs, Jerman
Incivek®	Telaprevir	HPMC	Vertex
Sporanox®	Itraconazole	HPMC	Janssen Pharmaceutica, Belgia
Onmel®	Itraconazole	HPMC	Stiefel
Prograf®	Tacrolimus		Fujisawa Pharmaceuticals Co., Ltd
Cymbalta®	Duloxetine	HPMC AS	Lilly, USA
Noxafil®	Posaconazole	HPMC AS	Merck
LCP-Tacro®	Tacrolimus	HPMC	LifeCycle Pharma, Denmark
Intelence®	Etravirine	HPMC	Tibotec, Yardley, PA
Incivo®	Etravirine	HPMC	Janssen Pharmaceutica, Belgia
Rezulin®	Troglitazone	PVP	Pfizer, USA
Isoptin SRE-240®	Verapamil	Various	Soliqs, Jerman
Isoptin SR-E®	Verapamil	HPC/HPMC	Abbott Laboratories, USA
Crestor®	Rosuvastatin	HPMC	AstraZeneca
Zelboraf®	Vemurafenib	HPMC AS	Novartis, Swiss
Zortress®	Everolimus	HPMC	Vertex
Kalydeco®	Ivacaflor	HPMC AS	Abbott Laboratories, USA

campuran fisik, masing-masing mengandung setara 25 mg obat dilarutkan. Sampel yang terkumpul disaring dan diganti dengan media segar pada titik waktu yang telah ditentukan dianalisis secara spektrofotometri untuk menentukan kandungan obat pada 242 nm. Setiap sampel dipelajari secara triplo untuk laju disolusi, dan nilai rata-rata pelepasan obat kumulatif digunakan saat membuat kurva pelepasan (Shamsuddin *et al*, 2016).

8. Studi Stabilitas

Studi stabilitas dilakukan sesuai pedoman

ICH. Sampel disimpan pada suhu $40 \pm 0,5^\circ \text{C}$ dan kelembaban relatif (RH) $75 \pm 5\%$ selama 3 bulan Sampel diambil dan dievaluasi kandungan obat dan pelepasan in vitro pada interval waktu yang telah ditentukan. Sampel dianalisis dan dibandingkan dengan formulasi yang baru disiapkan. Semua sampel diambil secara triplo (Shamsuddin *et al*, 2016).

SIMPULAN

Dispersi padat adalah metode yang sangat berguna untuk meningkatkan kelarutan bahan

obat dalam tablet. Kelarutan obat yang baik akan meningkatkan efektivitas obat. Dengan review artikel ini dapat diketahui berbagai aspek yang berkaitan dengan peningkatan kelarutan bahan obat dengan metode dispersi padat dapat diketahui.

DAFTAR PUSTAKA

- Abu-Diak, O.A.; Jones, D.S.; Andrews, G.P. 2012. Understanding the performance of melt-extruded poly(ethylene oxide)–Bicalutamide solid dispersions: Characterisation of microstructural properties using thermal, spectroscopic and drug release methods. *J. Pharm. Sci.* 101: 200–213.
- Adeli, E. 2016. Preparation and evaluation of azithromycin binary solid dispersions using various polyethylene glycols for the improvement of the drug solubility and dissolution rate. *Brazilian J. Pharm. Sci.* 52: 1–13.
- Adeli, E. 2016. The use of supercritical anti-solvent (SAS) technique for preparation of irbesartan-Pluronic®F-127 nanoparticles to improve the drug dissolution. *Powder Technol.* 298: 65–72.
- Aggarwal, A.K.; Singh, S. 2011. Physicochemical characterization and dissolution study of solid dispersions of diacerein with polyethylene glycol 6000. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 37: 1181–1191.
- Al-Hamidi, H.; Obeidat, W.M.; Nokhodchi, A. 2015. The dissolution enhancement of piroxicam in its physical mixtures and solid dispersion formulations using gluconolactone and glucosamine hydrochloride as potential carriers. *Pharm. Dev. Technol.* 20: 74–83.
- Alshafiee, M.; Aljammal, M.K.; Markl, D.; Ward, A.; Walton, K.; Blunt, L.; Korde, S.; Pagire, S.K.; Kelly, A.L.; Paradkar, A.; et al. 2019. Hot-melt extrusion process impact on polymer choice of glyburide solid dispersions: The effect of wettability and dissolution. *Int. J. Pharm.* 559: 245–254.
- Alshehri, Sultan., Imam, Syed Sarim., Altamimi, Mohammad A., Hussain, Afzal., Shakeel, Faiyaz., Elzayat, Ehab., Mohsin, Kazi., Ibrahim, Mohamed., dan Alanazi, Fars. 2020. Enhanced Dissolution of Luteolin by Solid Dispersion Prepared by Different Methods: Physicochemical Characterization and Antioxidant Activity. *ACS Omega*; 5(12): 6461-6471.
- Altamimi, M.A.; Neau, S.H. 2017. Investigation of the in vitro performance difference of drug-soluplus® and drug-PEG 6000 dispersions when prepared using spray drying or lyophilization. *Saudi Pharm. J.* 25: 419–439.
- Alves, L.D.S.; de La Roca Soares, M.F.; de Albuquerque, C.T.; da Silva, É.R.; Vieira, A.C.C.; Fontes, D.A.F.; Figueirêdo, C.B.M.; Soares Sobrinho, J.L.; Rolim Neto, P.J. 2014. Solid dispersion of efavirenz in PVP K-30 by conventional solvent and kneading methods. *Carbohydr. Polym.* 104: 166–174.
- Al-Zoubi, N.; Odah, F.; Obeidat, W.; Al-Jaberi, A.; Partheniadis, I.; Nikolakakis, I. 2018. Evaluation of spironolactone solid dispersions prepared by co-spray drying with soluplus® and polyvinylpyrrolidone and influence of tableting on drug release. *J. Pharm. Sci.* 107: 2385–2398.
- Bashiri-Shahroodi, Amir & Nassab, Parya & Szabó-Révész, Pirooska & Rajko, Robert. 2008. Preparation of a Solid Dispersion by a Dropping Method to Improve the Rate of Dissolution of Meloxicam. *Drug development and industrial pharmacy.* 34. 781-8.
- Bhaves B. Patel, Jayvadan K. Patel, Subhashis Chakraborty, Dali Shukla. 2015. Revealing

- facts behind spray dried solid dispersion technology used for solubility enhancement. *Saudi Pharmaceutical Journal*; 23(4): 352-365.
- Bikiaris DN. 2011. Solid dispersions, part I: recent evolutions and future opportunities in manufacturing methods for dissolution rate enhancement of poorly water-soluble drugs. *Expert Opin DrugDeliv*; 8: 1501–19.
- Bindhani, Sabitri & Mohapatra, Snehamayee. 2018. Recent approaches of solid dispersion: A new concept toward oral bioavailability. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*; 11(2): 72-78.
- Bunaciu AA, Udriștioiu EG, Aboul-Enein HY. 2015. X-ray diffraction: instrumentation and applications. *Crit Rev Anal Chem*; 45(4): 289-299.
- Chamsai, B.; Limmatvapirat, S.; Sungthongjeen, S.; Sriamornsak, P. 2017. Enhancement of solubility and oral bioavailability of manidipine by formation of ternary solid dispersion with d- α -tocopherol polyethylene glycol 1000 succinate and copovidone. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 43: 2064–2075.
- Chamsai, Y.; Lu, F.; Hou, J.; Shen, Y.; Guo, S. 2013. Incorporation of paclitaxel solid dispersions with poloxamer188 or polyethylene glycol to tune drug release from poly(-caprolactone) films. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 39: 1187–1196.
- Chaudary, R.S., Patel, C., Sevak, V., Chan, M. 2017. Effect of Kollidon VAVR 64 particle size and morphology as directly compressible excipient on tablet compression properties. *DRUG DEVELOPMENT AND INDUSTRIAL PHARMACY*.
- Chavan, R. B., Rathi, S., Jyothi, V., & Shastri, N. R. 2019. Cellulose based polymers in development of amorphous solid dispersions. *Asian journal of pharmaceutical sciences*; 14(3): 248–264.
- Choi, J.-S.; Lee, S.-E.; Jang, W.S.; Byeon, J.C.; Park, J.-S. 2018. Solid dispersion of dutasteride using the solvent evaporation method: Approaches to improve dissolution rate and oral bioavailability in rats. *Mater. Sci. Eng. C* 90: 387–396.
- Choi, J.-S.; Lee, S.-E.; Jang, W.S.; Byeon, J.C.; Park, J.-S. 2017. Tadalafil solid dispersion formulations based on PVP/VA S-630: Improving oral bioavailability in rats. *Eur. J. Pharm. Sci.* 106: 152–158.
- Chowdhury, N.; Vhora, I.; Patel, K.; Bagde, A.; Kutlehria, S.; Singh, M. 2018. Development of hot melt extruded solid dispersion of tamoxifen citrate and resveratrol for synergistic effects on breast cancer cells. *AAPS PharmSciTech.* 19: 3287–3297.
- Cuzzucoli Crucitti, V.; Migneco, L.M.; Piozzi, A.; Taresco, V.; Garnett, M.; Argent, R.H.; Francolini, I. 2018. Intermolecular interaction and solid state characterization of abietic acid/chitosan solid dispersions possessing antimicrobial and antioxidant properties. *Eur. J. Pharm. Biopharm.* 125: 114–123.
- Dabir, Priyanka D., Purkar, Poonam Y. 2018. GELUCIRE: A NOVEL TOOL IN FORMULATION OF POORLY SOLUBLE DRUGS. *World Journal of Pharmaceutical Research.* 7(11): 471-481.
- Dalvi, P., Gerange, A., & Ingale, P. 2015. SOLID DISPERSION: STRATEGY TO ENHANCE SOLUBILITY. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*; 5(2): 20-28.
- Daravath, B.; Tadikonda, R.R.; Vemula, S.K. 2015. Formulation and pharmacokinetics of Gelucire solid dispersions of flurbiprofen. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 41: 1254–1262.
- Dharna A, Neelam S, Singh S, Aroraint S. 2017. Solid dispersions: A review on drug

- delivery system and solubility enhancement. *J Pharm Sci Res*; 5(3):1-9.
- Dhumal, R.; Shimpi, S.; Paradkar, A. 2007. Development of spray-dried co-precipitate of amorphous celecoxib containing storage and compression stabilizers. *Acta Pharm*. 57: 287–300.
- Dixit, AK., Singh, RP., Singh S. 2012. Solid dispersion – A Strategy for improving the solubility of poorly soluble drugs. *Int J Res Pharm Biomed Sci*; 3(2): 960-966.
- Djuris, J.; Milovanovic, S.; Medarevic, D.; Dobricic, V.; Dapčević, A.; Ibric, S. 2019. Selection of the suitable polymer for supercritical fluid assisted preparation of carvedilol solid dispersions. *Int. J. Pharm*. 554: 190–200.
- Franco, P.; Reverchon, E.; De Marco, I. 2018. PVP/ketoprofen coprecipitation using supercritical antisolvent process. *Powder Technol*. 340: 1–7.
- Frizon, F.; de Oliveira Eloy, J.; Donaduzzi, C.M.; Mitsui, M.L.; Marchetti, J.M. 2013. Dissolution rate enhancement of loratadine in polyvinylpyrrolidone K-30 solid dispersions by solvent methods. *Powder Technol*. 235: 532–539.
- Fule, R.; Amin, P. 2014. Development and evaluation of flafutidine solid dispersion via hot melt extrusion: Investigating drug-polymer miscibility with advanced characterisation. *Asian J. Pharm. Sci.*, 9: 92–106.
- Gao, N.; Guo, M.; Fu, Q.; He, Z. Application of hot melt extrusion to enhance the dissolution and oral bioavailability of oleanolic acid. *Asian J. Pharm. Sci*. 2017: 12, 66–72.
- Guns, S.; Dereymaker, A.; Kayaert, P.; Mathot, V.; Martens, J.A.; Van den Mooter, G. 2011. Comparison between hot-melt extrusion and spray-drying for manufacturing solid dispersions of the graft copolymer of ethylene glycol and vinylalcohol. *Pharm. Res*. 28: 673–682.
- Ha, E. S., Kim, J. S., Baek, I. H., Yoo, J. W., Jung, Y., Moon, H. R., & Kim, M. S. 2015. Development of megestrol acetate solid dispersion nanoparticles for enhanced oral delivery by using a supercritical antisolvent process. *Drug design, development and therapy*; 9: 4269–4277.
- Haj-Ahmad, Rita, Chen, Y. T. and Elkordy, Amal. 2015. An overview for the effects of lactitol, gelucire 44/14 and copovidone on lysozyme biological activity. *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences (EJBPS)*, 2(3): 1328–1339.
- Haser, A.; Cao, T.; Lubach, J.; Listro, T.; Acquarulo, L.; Zhang, F. 2017. Melt extrusion vs. spray drying: The effect of processing methods on crystalline content of naproxen-povidone formulations. *Eur. J. Pharm. Sci*. 102: 115–125.
- Herbrink, M.; Schellens, J.H.M.; Beijnen, J.H.; Nuijen, B. 2017. Improving the solubility of nilotinib through novel spray-dried solid dispersions. *Int. J. Pharm*. 529: 294–302.
- Hidayanti, F., Yulianto, T., & Wismogroho, A. S. 2016. Perancangan Alat Peraga Differential Thermal Analysis untuk Analisis Titik Leleh Material Indium, Timah dan Seng. *Journal of Sainstek*; 8(2): 113-127.
- Hou, H.H.; Rajesh, A.; Pandya, K.M.; Lubach, J.W.; Muliadi, A.; Yost, E.; Jia, W.; Nagapudi, K. 2019. Impact of method of preparation of amorphous solid dispersions on mechanical properties: Comparison of coprecipitation and spray drying. *J. Pharm. Sci*. 108: 870–879.
- Huang, B. B., Liu, D. X., Liu, K., & Wu, G. 2019. Application of Solid Dispersion Technique

- to Improve Solubility and Sustain Release of Emamectin Benzoate. *Molecules (Basel, Switzerland)*; 24(23): 4315.
- Jacobsen, A.-C.; Elvang, P.A.; Bauer-Brandl, A.; Brandl, M. 2019. A dynamic in vitro permeation study on solid mono- and diacyl-phospholipid dispersions of celecoxib. *Eur. J. Pharm. Sci.* 127: 199–207.
- Jafari, E. 2013. Preparation, characterization and dissolution of solid dispersion of diclofenac sodium using Eudragit E-100. *J. Appl. Pharm. Sci.* 3: 167–170.
- Jammula Sruti, Chinam Niranjana Patra, Suryakanta Swain, Kanhu Charan Panigrahi, Allupati Premananda Patro, Sarwar Beg, Subas Chandra Dinda, Muddana Eswara Bhanoji Rao. 2013. Improvement in the dissolution rate and tableting properties of cefuroxime axetil by melt-granulated dispersion and surface adsorption. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 3(2): 113-122.
- Jiménez de los Santos, C.J.; Pérez-Martínez, J.I.; Gómez-Pantoja, M.E.; Moyano, J.R. 2017. Enhancement of albendazole dissolution properties using solid dispersions with Gelucire 50/13 and PEG 15000. *J. Drug Deliv. Sci. Technol.* 42: 261–272.
- Kadir, Mohammad & Alam, Md & Rahman, Akib & Jhanker, Yeakuty & Shams, Tahiatul & Khan, Rajibul. 2012. Study of Binary and Ternary Solid Dispersion of Spironolactone Prepared By Co-Precipitation Method for the Enhancement of Oral Bioavailability. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. 2(10): 117-122.
- Kapoor B, Kaur R, Behl H, Kour S. 2012. Solid Dispersion: An Evolutionary Approach for Solubility Enhancement Of Poorly Water Soluble Drugs. *Int J Recent Adv Pharm Res*; 2(2): 1-16.
- Karolewicz, B.; Gajda, M.; Pluta, J.; Górniak, A. 2016. Dissolution study and thermal analysis of fenofibrate–Pluronic F127 solid dispersions. *J. Therm. Anal. Calorim.* 125: 751–757.
- Kaushik, R., Budhwar, V., & Kaushik, D. 2020. An Overview on Recent Patents and Technologies on Solid Dispersion. *Recent patents on drug delivery & formulation*; 14(1): 63–74.
- Khan, A., Iqbal, Z., Shah, Y., Ahmad, L., Ismail, Ullah, Z., dan Ullah, A. 2015. Enhancement of dissolution rate of class II drugs (Hydrochlorothiazide); A Comparative Study of The Two Novel Approaches; Solid Dispersion and Liqui-solid Techniques. *Saudi Pharmaceutical Journal*; 23: 650-657.
- Kim, Ki & Lee, Jae-Young & Lee, Mee & Song, Chung Kil & Choi, Joonho & Kim, Dae-Duk. 2011. Solid Dispersions as a Drug Delivery System. *Journal of Pharmaceutical Investigation*. 41(3): 125-142.
- Kim, M. S., Kim, J. S., Park, H. J., Cho, W. K., Cha, K. H., & Hwang, S. J. 2011. Enhanced bioavailability of sirolimus via preparation of solid dispersion nanoparticles using a supercritical antisolvent process. *International journal of nanomedicine*; 6: 2997–3009.
- Kim, S.-J.; Lee, H.-K.; Na, Y.-G.; Bang, K.-H.; Lee, H.-J.; Wang, M.; Huh, H.-W.; Cho, C.-W. 2019. A novel composition of ticagrelor by solid dispersion technique for increasing solubility and intestinal permeability. *Int. J. Pharm.* 555: 11–18.
- Krishnamoorthy, V.; Suchandrasen; Prasad, V.P.R. 2012. Physicochemical characterization and in vitro dissolution behavior of olanzapine-mannitol solid dispersions. *Brazilian J. Pharm. Sci.* 48, 243–255.
- Kumari, Beena & Bishnoi, Harish. 2019. Review

- Article SOLID DISPERSION: ITS TYPES AND MECHANISM OF ENHANCEMENT OF SOLUBILITY BY SOLID DISPERSION. *J Pharm Res*; 8(3): 65-71.
- Kurakula, M., & Rao, G. 2020. Pharmaceutical assessment of polyvinylpyrrolidone (PVP): As excipient from conventional to controlled delivery systems with a spotlight on COVID-19 inhibition. *Journal of drug delivery science and technology*, 60, 102046.
- Ladan Akbarpour Nikghalb, Gurinder Singh, Gaurav Singh and Kimia Fazaeli Kahkeshan. 2012. Solid Dispersion: Methods and Polymers to increase the solubility of poorly soluble drugs. *J App Pharm Sci*. 2 (10): 170-175.
- LaFountaine, J.S., McGinity, J.W. & Williams, R.O. 2016. Challenges and Strategies in Thermal Processing of Amorphous Solid Dispersions: A Review. *AAPS PharmSciTech* 17: 43–55.
- Lakshmi, Narasaiah.V & Kalyan, Reddy.B & Kotta, Kishore & Raj, Kumar.M & Srinivasa, Rao.P & Venkateswara, Reddy.B. 2010. Enhanced Dissolution Rate of Atorvastatin Calcium using Solid Dispersion with PEG 6000 by Dropping Method. *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2(10): 484-491.
- Liu, H., Du, K., Li, D., Du, Y., Xi, J., Xu, Y., Shen, Y., Jiang, T., & Webster, T. J. 2018. A high bioavailability and sustained-release nano-delivery system for nintedanib based on electrospray technology. *International journal of nanomedicine*; 13: 8379–8393.
- Madgulkar A, Bandivadekar M, Shid T, Rao S. 2016. Sugars as solid dispersion carrier to improve solubility and dissolution of the BCS class II drug: clotrimazole. *Drug Dev Ind Pharm*. 42(1): 28-38.
- Mann, Amanda & Schenck, Luke & Koynov, Athanas & Rumondor, Alfred & Jin, Xiaoling & Marota, Melanie & Dalton, Chad. 2017. Producing Amorphous Solid Dispersions via Co-Precipitation and Spray Drying: Impact to Physicochemical and Biopharmaceutical Properties. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 107(2018): 183-191.
- Marta F. Simões, Rui M.A. Pinto, Sérgio Simões. 2019, Hot-melt extrusion in the pharmaceutical industry: toward filing a new drug application, *Drug Discovery Today*, 24(9): 1749-1768.
- Mohammadi H, Hemanath Kumar V. 2019. Formulation and Evaluation of Solid Dispersion Incorporated Fast Disintegrating Tablets of Tenoxicam Using Design of Experiment. *Int. J. Pharm. Sci. Drug Res*; 11(1): 35-44.
- Moneghini, M.; Kikic, I.; Voinovich, D.; Perissutti, B.; Filipovi'c-Gr'ci'c, J. 2001. Processing of carbamazepine–PEG 4000 solid dispersions with supercritical carbon dioxide: Preparation, characterisation, and in vitro dissolution. *Int. J. Pharm.* 222, 129–138.
- Mustapha, O.; Kim, K.S.; Shafique, S.; Kim, D.S.; Jin, S.G.; Seo, Y.G.; Youn, Y.S.; Oh, K.T.; Yong, C.S.; Kim, J.O.; et al. 2017. Comparison of three different types of cilostazol-loaded solid dispersion: Physicochemical characterization and pharmacokinetics in rats. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 154: 89–95.
- Nair, A.R., Lakshman, Y.D., Anand, V.S.K. et al. 2020. Overview of Extensively Employed Polymeric Carriers in Solid Dispersion Technology. *AAPS PharmSciTech*; 21: 309.
- Narendra Kr Goyal, Nitin Sharma, Vineet Bhardwaj, PK Sharma. 2010. Pluronic F127

- as Thermoreversible Polymer Gel Forming Agent for Delivery of Drugs. *Research J. Pharm. and Tech.* 3(3):700-704.
- Naseha, Anitha., Qureshi, Husna & Tirunagari, Mamatha. 2017. DEVELOPMENT OF NEVIRAPINE TABLETS BY DIRECT COMPRESSION METHOD USING SOLID DISPERSION TECHNIQUE. *Journal of Pharmaceutical Research*; 16(1): 72-79.
- Ngo, A.N.; Thomas, D.; Murowchick, J.; Ayon, N.J.; Jaiswal, A.; Youan, B.-B.C. 2018. Engineering fast dissolving sodium acetate mediated crystalline solid dispersion of docetaxel. *Int. J. Pharm.* 545: 329–341.
- Nguyen M.N.-U., Van Vo T., Tran P.H.-L., Tran T.T.-D. 2017. Zein-based solid dispersion for potential application in targeted delivery. *J. Pharm. Investig.* 47:357–364.
- P S Argade, D D Magar, R B Saudagar. 2013. Solid Dispersion: Solubility Enhancement Technique for poorly water soluble Drugs; *J. Adv. Pharm. Edu. & Res.* 3(4): 427-439.
- Patel, D. M., Patel, S. P., & Patel, C. N. 2014. Formulation and evaluation of fast dissolving tablet containing domperidone ternary solid dispersion. *International journal of pharmaceutical investigation*; 4(4): 174–182.
- Paudel, A.; Van den Mooter, G. 2012. Influence of solvent composition on the miscibility and physical stability of naproxen/PVP K 25 solid dispersions prepared by cosolvent spray-drying. *Pharm. Res.* 29: 251–270.
- Pawar, J.N.; Shete, R.T.; Gangurde, A.B.; Moravkar, K.K.; Javeer, S.D.; Jaiswar, D.R.; Amin, P.D. 2016. Development of amorphous dispersions of artemether with hydrophilic polymers via spray drying: Physicochemical and in silico studies. *Asian J. Pharm. Sci.* 11: 385–395.
- Pradhan, R.; Kim, S.Y.; Yong, C.S.; Kim, J.O. 2016. Preparation and characterization of spray-dried valsartan-loaded Eudragit®E PO solid dispersion microparticles. *Asian J. Pharm. Sci.* 11: 744–750.
- Pradhan, R.; Tran, T.H.; Choi, J.Y.; Choi, I.S.; Choi, H.-G.; Yong, C.S.; Kim, J.O. 2015. Development of a rebamipide solid dispersion system with improved dissolution and oral bioavailability. *Arch. Pharm. Res.* 38: 522–533.
- Prasad, R.; Radhakrishnan, P.; Singh, S.K.; Verma, P.R.P. 2018. Furosemide - soluplus®solid dispersion: Development and characterization. *Recent Pat. Drug Deliv. Formul.* 11: 211–220.
- Reena, Tyagi dan Vandanna, Dhillon. 2012. ENHANCEMENT OF SOLUBILITY AND DISSOLUTION RATE OF DOMPERIDONE USING COGRINDING AND KNEADING TECHNIQUE. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*; 2(4): 152-158.
- Reginald-Opara JN, Attama A, Ofokansi K, Umeyor C, Kenekchukwu F. 2015. Molecular interaction between glimepiride and Soluplus®-PEG 4000 hybrid based solid dispersions: Characterisation and anti-diabetic studies. *Int J Pharm.* 496(2): 741-50.
- RUBENDRA KURMI, DINESH KUMAR MISHRA, DINESH KUMAR JAIN. 2016. SOLID DISPERSION: A NOVEL MEANS OF SOLUBILITY ENHANCEMENT. *Journal of Critical Reviews*; 3 (1): 1-8.
- Sachan, Nikhil K., Bhattacharya, A., Pushkar, Seema., Mishra, A. 2009. Biopharmaceutical classification system: A strategic tool for oral drug delivery technology. *Asian Journal of Pharmaceutics*; 3(2): 76-81.
- Saffoon, N., Jhanker, Y.M. dan Huda, N.H. 2011. Dissolution Profile of Ibuprofen Solid Dispersion Prepared with Cellulosic Polymers

- and Sugar by Fusion Method. Stamford *Journal of Pharmaceutical Sciences*; 1:31-37.
- Sathigari, S.K.; Radhakrishnan, V.K.; Davis, V.A.; Parsons, D.L.; Babu, R.J. 2012. Amorphous-State characterization of efavirenz—Polymer hot-melt extrusion systems for dissolution enhancement. *J. Pharm. Sci.* 101: 3456–3464.
- Seo, Anette & Holm, Per & Kristensen, Henning & Schaefer, Torben. 2003. The preparation of agglomerates containing solid dispersions of diazepam by melt agglomeration in a high shear mixer. *International journal of pharmaceutics*. 259: 161-71.
- Shamsuddin, Fazil, M., Ansari, S. H., & Ali, J. 2016. Development and evaluation of solid dispersion of spironolactone using fusion method. *International journal of pharmaceutical investigation*; 6(1): 63–68.
- Sharma, A., Jain, C., & Tanwar, Y.S. 2013. PREPARATION AND CHARACTERIZATION OF SOLID DISPERSIONS OF CARVEDILOL WITH POLOXAMER 188. *Journal of The Chilean Chemical Society*, 58: 1553-1557.
- Shete, Amol & Yadav, Adhikrao & Muppavarapu, Srinivasa. 2012. Chitosan and chitosan chlorhydrate based various approaches for enhancement of dissolution rate of carvedilol. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*. 20:93.
- Shuai, S.; Yue, S.; Huang, Q.; Wang, W.; Yang, J.; Lan, K.; Ye, L. 2016. Preparation, characterization and in vitro/vivo evaluation of tectorigenin solid dispersion with improved dissolution and bioavailability. *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.* 41: 413–422.
- Singh, Sameer., Baghel, Raviraj Singh., dan Yadav, Lalit. 2011. A review on solid dispersion. *IJPLS*; 2(9): 1078-1095.
- Sjahfirdi, L., Aldi, N., Maheshwari, H., dan Astuti, P. 2015. APLIKASI FOURIER TRANSFORM INFRARED (FTIR) DAN PENGAMATAN PEMBENGKAKAN GENITAL PADA SPESIES PRIMATA, LUTUNG JAWA (*Trachypithecus auratus*) UNTUK MENDETEKSI MASA SUBUR, *Jurnal Kedokteran Hewan - Indonesian Journal of Veterinary Sciences*; 9(2): 156-160.
- Solanki, N.G.; Lam, K.; Tahsin, M.; Gumaste, S.G.; Shah, A.V.; Serajuddin, A.T.M. 2018. Effects of surfactants on itraconazole-HPMCAS solid dispersion prepared by hot-melt extrusion I: Miscibility and drug release. *J. Pharm. Sci.*
- Sonali, D.; Tejal, S.; Vaishali, T.; Tejal, G. 2010. Silymarin-solid dispersions: Characterization and influence of preparation methods on dissolution. *Acta Pharm.* 60: 427–443.
- Srinarong, Parinda & Waard, Hans & Frijlink, Henderik & Hinrichs, Wouter. 2011. ChemInform Abstract: Improved Dissolution Behavior of Lipophilic Drugs by Solid Dispersions: The Production Process as Starting Point for Formulation Considerations. *Expert opinion on drug delivery*. 8(9): 1121-40.
- Sun, Z.; Zhang, H.; He, H.; Zhang, X.; Wang, Q.; Li, K.; He, Z. 2018. Cooperative effect of polyvinylpyrrolidone and HPMC E5 on dissolution and bioavailability of nimodipine solid dispersions and tablets. *Asian J. Pharm. Sci.*
- Suzuki, H.; Yakushiji, K.; Matsunaga, S.; Yamauchi, Y.; Seto, Y.; Sato, H.; Onoue, S. 2018. Amorphous solid dispersion of meloxicam enhanced oral absorption in rats with impaired gastric motility. *J. Pharm. Sci.* 107: 446–452.

- Tabbakhian, M.; Hasanzadeh, F.; Tavakoli, N.; Jamshidian, Z. 2014. Dissolution enhancement of glibenclamide by solid dispersion: Solvent evaporation versus a supercritical fluid-based solvent -antisolvent technique. *Res. Pharm. Sci.* 9, 337–350.
- Tambe, A., Pandita, N. Enhanced solubility and drug release profile of boswellic acid using a poloxamer-based solid dispersion technique. *Journal of Drug Delivery Science and Technology.* 44
- Tran, P., Pyo, Y. C., Kim, D. H., Lee, S. E., Kim, J. K., & Park, J. S. 2019. Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs. *Pharmaceutics*; 11(3): 132.
- Vasconcelos T., Marques S., das Neves J., Sarmiento B. 2016. Amorphous solid dispersions: Rational selection of a manufacturing process. *Adv. Drug Deliv. Rev.* 100: 85–101.
- Vilhelmsen T, Eliassen H, Schaefer T. 2005. Effect of a melt agglomeration process on agglomerates containing solid dispersions. *Int J Pharm.* 303(1-2): 132-42.
- Vo, A. Q., Feng, X., Zhang, J., Zhang, F., & Repka, M. A. 2018. Dual mechanism of microenvironmental pH modulation and foam melt extrusion to enhance performance of HPMCAS based amorphous solid dispersion. *International journal of pharmaceutics*, 550(1-2): 216–228.
- Wijayanto, S., dan Bayuseno, A., 2013. ANALISIS KEGAGALAN MATERIAL PIPA FERRULE NICKEL ALLOY N06025 PADA WASTE HEAT BOILER AKIBAT SUHU TINGGI BERDASARKAN PENGUJIAN: MIKROGRAFI DAN KEKERASAN. *JURNAL TEKNIK MESIN*; 1(4): 33-39.
- Xu, H.; Liu, L.; Li, X.; Ma, J.; Liu, R.; Wang, S. 2018. Extended tacrolimus release via the combination of lipid-based solid dispersion and HPMC hydrogel matrix tablets. *Asian J. Pharm. Sci.*
- Yin, L.-F.; Huang, S.-J.; Zhu, C.-L.; Zhang, S.-H.; Zhang, Q.; Chen, X.-J.; Liu, Q.-W. 2012. In vitro and in vivo studies on a novel solid dispersion of repaglinide using polyvinylpyrrolidone as the carrier. *Drug Dev. Ind. Pharm.* 38: 1371–1380.
- Zhang, C.; Xu, T.; Zhang, D.; He, W.; Wang, S.; Jiang, T. 2018. Disulfiram thermosensitive in-situ gel based on solid dispersion for cataract. *Asian J. Pharm. Sci.* 13: 527–535.
- Zhang, J.; Huang, Y.; Liu, D.; Gao, Y.; Qian, S. 2013. Preparation of apigenin nanocrystals using supercritical antisolvent process for dissolution and bioavailability enhancement. *Eur. J. Pharm. Sci.* 48: 740–747.
- Zhang W, Zhang CN, He Y, Duan BY, Yang GY, Ma WD, Zhang YH. 2017. Factors Affecting the Dissolution of Indomethacin Solid Dispersions. *AAPS PharmSciTech.* 18(8): 3258-3273.
- Zhao Y, Xie X, Zhao Y, Gao Y, Cai C, Zhang Q, Ding Z, Fan Z, Zhang H, Liu M, Han J. 2019. Effect of plasticizers on manufacturing ritonavir/copovidone solid dispersions via hot-melt extrusion: Preformulation, physicochemical characterization, and pharmacokinetics in rats. *Eur J Pharm Sci.* 127:60-70.