

A Review : Solubility Enhancement Method By Solid Dispersion

Review : Metode Peningkatan Kelarutan Dengan Dispersi Padat

Elpa Giovana Zola¹⁾, Salman Umar¹⁾, Erizal Zaini¹⁾

¹⁾Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang, Sumatera Barat, Indonesia.

*e-mail author: elpagiovanazola@gmail.com

ABSTRACT

One or more active chemicals are dispersed in a matrix or carrier in an inert state using a solid dispersion technique. The term "solid dispersion" describes the solid state in which a material is mixed with another material. Solid dispersions have many benefits over other traditional compositions and can be manufactured in a variety of ways. A combination of a hydrophobic matrix and a hydrophilic medication is called a solid dispersion. Drugs in solid dispersions can be dispersed in the form of molecules, amorphous solids, or crystals. The carrier used in solid dispersion systems is a polymer. The drug fills the gaps between the chains of polymers and increases their relative flexibility when the medication and polymer contact. Low rates of solubility and absorption are caused by chemicals that are powerful but not very soluble in water, thus affecting the effectiveness of therapy. Therefore, solubility is a crucial factor to consider while creating high-quality, safe, and effective preparations. A common technique to improve dissolution and solubility is the solid dispersion of active drug ingredients. Solid dispersions can be made in several methods to improve solubility and dissolving rate such as Dropping Method, Spray Drying Co-grinding, Lyophilization Technique, Fusion Method, Kneading, and Solvent Evaporation. Various types of carrier polymers that can be used to make solid dispersions are also covered in this study. The results of the review article show that the dissolution and solubility rate of active drug ingredients can be increased using the solid dispersion method compared to pure active ingredients.

Keywords: *Solid dispersion; polymer carrier; increased solubility; dissolution rate.*

ABSTRAK

Sistem dispersi padat adalah dispersi satu atau lebih bahan aktif pada suatu matriks atau pembawa di kondisi padatan. Dispersi padat mengarah ke kondisi padat suatu zat yang mengalami dispersi pada material lainnya. Daripada formula yang biasanya digunakan, dispersi padat bisa disusun menggunakan bermacam cara dan mempunyai berbagai kelebihan. Dispersi padat merupakan gabungan obat hidrofobik dan matriks hidrofilik. Obat pada dispersi padatan bisa terdispersi melalui bentuk molekul, padatan amorf, maupun kristal. Pembawa yang digunakan dalam sistem dispersi padatan yakni polimer. Saat polimer serta obat terjadi interaksi maka obat mengisi rongga diantara rantai-rantai polimer dan menyebabkan rantai polimer cenderung fleksibel. Rendahnya kelarutan bahan aktif dalam air menyebabkan rendahnya laju disolusi dan bioavailabilitas sehingga mempengaruhi tingkat keefektifan terapi. Maka dari itu, solubilitas adalah tolak ukur krusial ketika merancang sediaan yang berkualitas, aman, serta efektif. Metode dispersi padat telah banyak dimanfaatkan guna mengoptimalkan solubilitas serta disolusi bahan aktif obat. Solubilitas serta laju disolusi dapat ditingkatkan melalui bermacam mode pembentuk dispersi padat diantaranya *Dropping Method, Spray Drying Co-grinding, Lyophilization Technique, Fusion Method, Kneading, and Solvent Evaporation*. Bermacam jenis

polimer pembawa yang bisa dimanfaatkan untuk membuat dispersi padatan juga dibahas pada artikel ini. Hasil review artikel memperlihatkan bahwasanya kelarutan solubilitas serta laju disolusi bahan aktif obat dapat ditingkatkan menggunakan metode dispersi padat yang disandingkan dengan bahan aktif murni.

Kata kunci : Dispersi padat ; pembawa polimer; peningkatan kelarutan; laju disolusi

PENDAHULUAN

Dispersi padat mengarah ke kondisi padatan di mana suatu zat terdispersi ke dalam zat lainnya. Zat bisa tercampur seutuhnya maupun beberapa bagian saja dan terdiri dari banyak tahapan. Umumnya, dispersi padat diartikan menjadi dispersi setidaknya 1 bahan aktif pada suatu matriks atau pembawa dalam kondisi padatan (Chaudhari.PD, 2020). Saat sistem dispersi padat dimanfaatkan menjadi formulasi farmasi, material aktifnya akan berubah jadi obat yang aktif secara biologis dan matriksnya bisa berubah jadi material padatan yang dapat menyebabkan obat terdispersi secara mandiri. Sistem dispersi padat dapat diartikan secara farmasi menjadi gabungan obat hidrofobik dengan matriks hidrofilik (Chiou dan Riegelman, 1971).

Kelarutan adalah aspek yang krusial di industri farmasi untuk merancang wujud sediaan yang terbaik sebab solubilitas suatu obat menjadi penentu penyerapan obat serta mempengaruhi terapeutiknya (Palanisamy dan Khanam, 2011). Noyes dan Whitney (1897) mengemukakan bahwa aspek terpenting yang menjadi penentu laju disolusi yakni solubilitas obat di air. Obat-obatan yang mempunyai kelarutan di air yang rendah seringkali menyebabkan kendala di tahap penyerapannya, sebab obat bisa diserap ke dalam tubuh apabila telah tersebar sampai tingkat molekulnya (Sultan *dkk*, 2019).

Peningkatan kelarutan obat meliputi penyusunan pro-drug, pemanfaatan buffer, dispersi padat, kompleksasi, nanoteknologi, serta mikroniasi (Yadav dan Tanwar, 2015). Dispersi padat adalah metode yang paling banyak digunakan guna memaksimalkan solubilitas dan sifat disolusi obat yang sukar larut (Palanisamy & Khanam, 2011). Dispersi padat merupakan cara yang memerlukan pendispersian setidaknya 1 material aktif sebagai pembawa inert pada kondisi padatan (Okada *et al*, 2020). Dispersi padat mengilustrasikan padatan yang mempunyai kandungan minimal 2 unsur yang

berlainan, biasanya obat yang mempunyai sifat hidrofobik serta pembawa hidrofilik (De Mohac *et al*, 2020), dengan pembawa maupun polimer kemungkinan berbentuk amorf ataupun mengkristal (Meere *et al*, 2019).

Pada artikel review kali ini hendak diuraikan berbagai review di jurnal studi tentang optimalisasi solubilitas obat yang tidak mudah terlarut dengan menggunakan metode yang berbeda menggunakan metode dispersi padatan yang bisa mendukung peningkatan solubilitas obat yang sukar larut sehingga meningkatkan ketersediaan hayati (Bioavailabilitasnya).

METODE PENELITIAN

Dalam artikel review ini, metode penelitian data memanfaatkan banyak jurnal penelitian yang telah diterbitkan di dalam negeri dan internasional dalam 5 tahun terakhir, yaitu 2018-2023. Pencarian di Science Direct, Research Gate, Pubmed, Google Scholar, maupun laman pencarian jurnal lainnya.

HASIL DAN DISKUSI

Dispersi padat merupakan suatu bahan aktif mengalami dispersi pada kondisi padatan ke dalam polimer hidrofilik (Gozali *dkk*, 2015). Dispersi padat adalah cara yang efektif guna mengoptimalkan realisasi obat khususnya yang sukar terlarut pada air (Singh dan Sarangi, 2017). Sekiguchi serta Obi merupakan ilmuwan pertama yang menerangkan mengenai dispersi padatan di tahun 1961 (Singh dan Sarangi, 2017) yang mana mereka menjelaskan bahwasanya metode dispersi tersebut bertujuan guna menyusutkan ukuran partikel, memaksimalkan laju disolusi, serta menaikkan penyerapan obat yang tak terlarut dalam air (Sultan *dkk*, 2019). Cara dispersi padat terjadi yakni bisa mengecilkan besaran partikel, kapabilitas obat untuk basah, menaikkan porositas, serta obat dengan wujud amorf (Sareen *et al*, 2012).

Berdasarkan temuan dari studi literasi di berbagai jurnal, didapatkan informasi tentang teknik bermacam metode polimer serta dispersi padat

yang bisa mengoptimalkan solubilitas. Temuan optimalisasi solubilitas zat aktif bisa ditinjau melalui Tabel 1.

Tabel 1. Metode Dispersi Padat yang dapat meningkatkan Kelarutan

No	Metode	Zat aktif	Pembawa	Hasil Penelitian
1	<i>Solvent Co-Evaporation</i> (Jessica et al., 2023)	Kandesartan Sileksetil	HPMC	Dispersi padat dibuat dengan formula 2:1;1:1 dan 1:2 (b/b). uji disolusi menit ke 60 kandesartan sileksetil murni 32,46%, dispersi padat terjadi peningkatan kelarutan tertinggi pada perbandingan 1:2 yaitu 78,58%, peningkatan kelarutan 2,42 kali.
2	<i>Co-Grinding</i> (Rahayu et al., 2023)	Candesartan-cilexetil	mannitol	Dispersi padat disusun menggunakan rasio 1:1;1:3 dan 1:5. Hasil uji disolusi candesartan cilexetil murni 33,55%, tertinggi terdapat pada dispersi padat 1:5 yaitu 62,36%.
3	<i>Freeze-Drying</i> (Umar et al., 2022)	Tenoxicam	HPMC	Dispersi padat mempunyai rasio b1:1;1:2 dan 2:1 b/b. Uji kelarutan tertinggi dengan perbandingan 1:2 dengan 8 kali peningkatan kelarutan (25,170 mg/100 mL)
4	<i>Solvent Evaporation</i> (Wibowo & Sukmawati, 2022)	Celecoxib	HPMC-PVP-PEG 6000	Dispersi padat dapat meningkatkan kelarutan dari celecoxib. Peningkatan kelarutan tertinggi dengan perbandingan 1:1:2 (Celecoxib: HPMC: PVP) dengan laju pelarutan 0,808 mg/cm ² /menit) 2 kali dibanding celecoxib murni.
5	<i>Co-grinding</i> (Fadhila et al., 2022)	Celecoxib	PEG 4000	Dispersi padat dibuat dengan perbandingan 6:4;7:3 dan 8:2. Hasil uji disolusi menit ke 60 Celecoxib murni 55,57%, tertinggi dispersi padat 6:4 68,38%.
6	Metode pelarutan (Fickri, 2019)	Natrium diklofenak	PVP K-30	Dispersi padat mempunyai rasio 1:3;1:5;1:7 dan 1:9.peningkatan laju disolusi tertinggi 1:7 79,2%. Natrium diklofenak murni 39,5%.
7	metode pelarutan (Wibowo & Sukmawati, 2022)	Celecoxib	HPMC-PEG 6000	Dispersi padat celecoxib dengan polimer HPMC dan PEG 6000 mampu meningkatkan kelarutan tertinggi pada perbandingan 1:1:2 Hasil disolusi celecoxib murni 8,72% dan dispersi padat 1:1:2 60,77%
8	Metode peleburan (Sarkar et al., 2021)	Atorvastatin calcium	Kollidon 90	Peningkatan laju disolusi dispersi padat terner (1:2) 99,1 % dan Atorvarstatin calcium 55%
9	Metode penguapan pelarut (Yenti et al., 2021)	Asam mefenamot	Polivynil Alcohol (PVA)	Dispersi padat mempunyai rasio formula 1:1;1:2 dan 1:4. Laju disolusi dispersi padat tertinggi perbandingan 1:1 sebesar 104%
10	<i>Spray drying</i> (Febriyenti et al., 2020)	Quercetin	PVP K-30	Laju disolusi Quarcetine murni 19,37%, dispersi padat perbandingan 10:90 tertinggi 95,12 %. Peningkatan kelarutan dari 23,2381 µg/mL menjadi 116.6309 µg/mL

11	<i>Solvent Co-Evaporation</i> (Harmely et al., 2020)	Irbesartan	Poloxamer 188	Laju disolusi irbesartan murni 65,374% setelah dibuat menjadi dispersi padat laju disolusi meningkat, formula terbaik perbandingan 1:0,5 dengan laju disolusi 100%
12	<i>Co-grinding</i> (Yuliandra et al., 2020)	Famotidine	HPMC-mannitol	Famotidine murni memiliki laju disolusi 57%, setelah dibuat dispersi padat laju disolusi meningkat. Formula terbaik yaitu 1:1 92% dengan lama penggilingan 90 menit meningkat menjadi 3,60 kali,
13	<i>Spray Drying</i> (Wicaksono et al., 2021)	Atorvastatin calcium	Isonicotinamide-maleic acid	Formula terbaik dispersi padat Atorvastatin calcium-maleic acid peningkatan kelarutan 2,24 kali. laju disolusi 94%
14	<i>Freeze Drying</i> (Noviza et al., 2018)	Asam usnat	Poloxamer 188	Dispersi padat dengan polimer 188 dapat meningkatkan kelarutan asam usnat sebanyak 5,1 kali. Uji disolusi asam usnat murni 8,918% meningkat setelah diformulasikan menjadi dispersi padat, formula terbaik dengan perbandingan 1:2 39,933%
15	<i>Spray drying & free drying</i> (Fitriani et al., 2018)	Asam usnat	HPMC 2910	Asam usnat diformulasi menjadi dispersi padat dengan perbandingan 1:1. Hasil uji kelarutan terbaik yaitu menggunakan metode freeze dried 932 µg/mL
16	<i>Fusion method</i> (Shaker, 2018)	Atorvastatin calcium	Gelucire 50/13 dan 44/14	Dispersi padat dengan perbandingan 1:5 gelucire 44/14 persen disolusi paling tinggi sebesar 74,8% dan peningkatan kelarutan 13,22 pada perbandingan 1:5 gelucire 44/14
17	<i>Spray Drying method</i> (Jahan et al., 2018)	Atorvastatin calcium	HPMC-SLS	Hasil uji disolusi tercepat sebanyak 30% serta kenaikan solubilitas 1,42 mg/mL dengan perbandingan rasio dispersi padat 1:1:0,1
18	<i>Solvent evaporation method</i> (Sarker et al., 2018)	Atorvastatin calcium	PVP K30	Dispersi padat dengan perbandingan 1:5 menunjukkan terjadinya peningkatan laju disolusi paling cepat 35% dengan peningkatan kelarutan 0,683 mg/mL
19	<i>Dropping method</i> (Narasaiah et al., 2019)	Atorvastatin calcium	PEG 6000	Dispersi padat dengan perbandingan formula 1:3 hasil uji disolusi meningkat dan peningkatan kelarutan 0,039mg/mL
20	<i>Kneading</i> (Azhary et al., 2020)	Atorvastatin calcium	Karagenan	Dispersi padat disusun menggunakan rasio 1:1;1:3 serta 1:5 b/b menunjukkan fase kristalin menurun dan membentuk fase amorf. Profil disolusi atorvastatin calcium meningkat dibandingkan dengan atorvastatin calcium murni

Berdasarkan informasi yang dikumpulkan, metode untuk membuat dispersi padat yang dimanfaatkan yakni *Lyophilization Technique, Co-grinding, Spray Drying, Kneading, Solvent Evaporation, Dropping Method, serta Fusion Method*.

1. Fusion Method/Melting Method

Sekiguchi serta Obi adalah ilmuwan yang pertama memperkenalkan Metode *fusion* (Yadav and Tanwar, 2018). Metode tersebut memanfaatkan peleburan obat serta pembawanya (Shrestha et al., 2017). Kelebihan dari metode ini adalah terjangkau serta mudah diaplikasikan, bisa dimanfaatkan untuk obat yang tahan akan panas (Yadav dan Tanwar, 2018).

Pada metode *fusion*, dispersi molekul muncul karena adanya campuran antara pembawa dengan molekul obat. Saat suhu campuran diturunkan, pergerakan elemen dibatasi oleh agitasi cepat, sedangkan tahap penurunan suhu perlahan hingga temperatur ruang memberikan waktu yang mencukupi bagi polimer serta obat untuk mencapai soliditas serta menghasilkan campuran yang beragam serta kristalisasi ulang produk (Shamsuddin *et al*, 2016).

2. Metode Solvent Evaporation

Tachibana dan Nakamura awalnya memakai metode tersebut guna mempersiapkan dispersi padatan. Cara tersebut meliputi pelarutan atas eksipien serta obat, selain diikuti dengan penguapan solvent. Kelebihan dari cara ini yakni dekomposisi panas obat bisa dihindari karena evaporasi solven organik pada suhu rendah bisa dimanfaatkan (Yadav dan Tanwar, 2018).

3. Kneading Method

Gabungan antara pembawa dengan obat yang sudah ditimbang lalu ditetesi menggunakan solven kemudian dihomogenkan semuanya menggunakan mortar kaca sampai membentuk pasta (Yadav dan Tanwar, 2018).

4. Dropping Method

Metode tersebut bisa dimanfaatkan sebagai solusi untuk persoalan dihadapi di cara-cara sebelumnya dimana metode ini juga telah dirancang guna memberikan hasil akhir partikel berbentuk bulat dari dispersi padat cair (Allawadi *et al*, 2013) melalui metode melelehkan campuran dengan menempatkan dalam pemanas dan dibiarkan yang kemudian mengeras menjadi partikel berbentuk bola (Narasaiah *et al*, 2011). Bentuk serta ukuran partikel mendapat pengaruh dari faktor-faktor termasuk banyaknya pelarut yang digunakan serta viskositas lelehan. Kelebihannya adalah tidak memanfaatkan solven organik serta tidak menyebabkan permasalahan yang berhubungan dengan evaporasi (Allawadi *et al*, 2013).

5. Co-grinding

Metode *Co-grinding* merupakan campuran memakai mixer serta penggilingan dengan ball mill (Shrestha *et al*, 2017). Metode menggiling yang cepat meningkatkan *activation energy* permukaan serta merusak kisi kristal (Yadav dan Tanwar,

2018). Keuntungan metode tersebut adalah terhindar dari tambahan solven organik di pembawa maupun obat.

6. Spray Drying Method

Spray drying/pengeringan semprot merupakan metode dispersi padatan yang biasanya dimanfaatkan, melibatkan pelarutan obat dan pembawa diikuti dengan penyemprotan dengan pengering semprot/*Spray Dryer* guna mengeliminasi solven (Khatry *et al*, 2012).

7. Lyophilization Technique

Metode pengeringan beku ini merupakan metode melarutkan obat serta pembawa, dilanjutkan dengan tahap pembekuan serta sublimasi. Kelebihan dari cara ini adalah obat mendapatkan tekanan temperatur sepanjang dispersi padat terbentuk (Shrestha *et al*, 2017). Berdasarkan persamaan Noyes dan Whitney serta konsep Nernst-Brunner, laju disolusi setara dengan luas permukaan obat serta kenaikan kelarutan bisa diidentifikasi lewat penurunan ukuran partikel obat (De Mohac *et al*, 2020).

Polimer dalam Dispersi Padat

Polimer yang ditambahkan pada metode dispersi padat mempengaruhi solubilitas obat (Uddin *et al*, 2010) serta polimer juga bisa menghalangi aglomerasi partikel obat dan menaikkan laju disolusi obat (Choudhary *et al*, 2012). Berbagai polimer yang dimanfaatkan pada produksi dispersi padat yakni HPMC, Carplex 80, PXM 188, PVP K30, PEG 6000, serta polimer yang lain. Surfaktan yang ditambahkan sebagai pembawa mempunyai efek menciptakan dispersi padat sebab mampu menekan derajat kristalisasi obat melalui pengurangan/penurunan tegangan permukaan (Sharma *et al*, 2012).

Sifat pembasahan juga mempunyai pengaruh yang signifikan terhadap laju disolusi. Meningkatkan fraksi massa polimer tidak senantiasa merupakan kelebihan dari hal kelarutan serta laju disolusi (Jahan *et al*, 2013), maka dari itu penentuan perbandingan pembawa obat yang maksimal adalah kelebihan menggunakan metode dispersi padat (Kwon J *et al*, 2019). Dari 20 tinjauan studi memperlihatkan bahwasanya dispersi padat menghasilkan peningkatan solubilitas serta laju disolusi.

KESIMPULAN

Hasil yang didapatkan di 20 jurnal studi memperlihatkan bahwa sistem dispersi padat dapat meningkatkan solubilitas serta laju disolusi dengan metode *Solvent Evaporation/* penguapan pelarut, *Fusion Method/* metode peleburan, *Kneading/* teknik pengadukan, *Lyophilization Technique/* pengeringan beku, *Dropping Method, Co-grinding,* serta *Spray Drying.*

UCAPAN TERIMA KASIH

Ucapan Terima Kasih kepada Kementerian Riset, Kemendikbud Dikti (BIMA) Nomor Kontrak 012/E5/PG.02.00.PL/2023

REFERENSI

- Allawadi D, Singh N, Singh S, Arora S., 2013. Solid Dispersions: A Review on Drug Delivery System and Solubility Enhancement, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, **4(6)**: 2094-2105. DOI: 10.1002/chin.201418290
- Azhary, DP., Supriadi, D., Mardhiani, YD., Agustina, S. 2020. Peningkatan Laju Disolusi Atorvastatin dengan Dispersi Padat menggunakan Pembawa Karagenan. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*. Volume 3 No 1; 44-50.
- Chiou, W. L., & Riegelman, S. (1971). Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, **60(9)**, 1281–1302. <https://doi.org/10.1002/jps.2600600902>
- Choudhary A, Rana AC, Aggarwal G, Kumar V, Zakir F., 2012. Development and Characterization of an Atorvastatin Solid Dispersion Formulation Using Skimmed Milk for Improved Oral Bioavailability, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, **2(4)**: 421–428. DOI: 10.1016/j.apsb.2012.05.002
- De Mohac LM, Raimi-Abraham B, Caruana R, Gaetano G, Licciardi M., 2020. Multicomponent Solid Dispersion a New Generation of Solid Dispersion Produced by Spray-drying, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, **57**: DOI: 10.1016/j.jddst.2020.101750
- Deni Noviza', Lili Fitriani, & Riana Zikra Fauzi. 5(1), (2018) dispersi padat asam usnat dengan teknik freeze drying menggunakan poloxamer 188 sebagai polimer Farmasi, F., & Andalas, U. (2018).
- Fadhila, M., Makmur, I., Viona, S. A., Sari, Y. N., & Wahyuni, S. (2022). Karakterisasi Sifat Fisikokimia Dispersi Padat Celecoxib-PEG 4000 dengan Perbandingan Tiga Formula menggunakan Metode Co-grinding. *Jurnal Farmasi Higea*, **14(1)**, 20. <https://doi.org/10.52689/higea.v14i1.433>
- Febriyenti, Indra, P., Zaini, E., Ismed, F., & Lucida, H. (2020). Preparation and characterization of quercetin-polyvinylpyrrolidone K-30 spray-dried solid dispersion. *Journal of Pharmacy and Pharmacognosy Research*, **8(2)**, 127–134.
- Fickri, D. Z. (2019). Journal of Pharmaceutical Care Anwar Medika Artikel Penelitian. *Journal of Pharmaceutical Care Anwar Medika*, **1(1)**, 16–24.
- Fitriani, L., Afriyanti, I., Afriyani, Ismed, F., & Zaini, E. (2018). Solid dispersion of usnic acid-HPMC 2910 prepared by spray drying and freeze-drying techniques. *Oriental Journal of Chemistry*, **34(4)**, 2083–2088. <https://doi.org/10.13005/ojc/3404048>
- Gozali D, Wardhana YW, Shofa., 2015. Formulasi dan Evaluasi Tablet Dispersi Padat Kalsium Atorvastatin, *Jurnal Pharmascience*, **2(2)**: 63-70. ISSN: 2460-9560
- Harmely, F., Umar, S., Aldi, Y., Nasrul, E., & Zaini, E. (2020). Preparation and physicochemical characterization of solid dispersion of irbesartan with poloxamer 188. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, **8(A)**, 16–19. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2020.3102>
- Jahan R, Islam MDS, Tanwir A, Chowdhury JA., 2013. In Vitro Dissolution Study of Atorvastatin Binary Solid Dispersion, *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*, **4(1)**: 18-24. DOI:10.4103/2231-4040.107496
- Jessica, A., Sari, E., Yenti, R., & Zaini, E. (2023). Pembentukan dan Karakterisasi Dispersi Padat Kandesartan Sileksetil-HPMC dengan Teknik Solvent Co-Evaporation. *JurnalSains Farmasi & Klinis*, **10(1)**, 71. <https://doi.org/10.25077/jsfk.10.1.71-77.2023>
- Khatry S, Sood N, Arora S., 2013. Surface Solid Dispersion – A Review, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Nanotechnology*, **6(1)**: 1915-1924.
- Kwon J, Giri BR, Song ES, Bae J, Lee J, Kim DW., 2019. Spray-Dried Amorphous Solid

- Dispersions of Atorvastatin Calcium for Improved Supersaturation and Oral Bioavailability, *Pharmaceutics*, 11(9): 1-13. DOI: 10.3390/pharmaceutics11090461
- Meere M, Pontrelli G, McGinty S., 2019. Modeling Phase Separation in Amorphous Solid Dispersions, *Acta Biomaterialia*, 94: 410–424. DOI: 10.1016/j.actbio.2019.06.009
- Narasaiah VL, Jimidi B, Goli V, Kanakam VB., 2019. Enhancement of Dissolution Rate of Atorvastatin Calcium Using Solid Dispersions by Dropping Method, *International Journal of PharmTech Research*, 3(2): 652-659. ISSN: 0974-4304
- Okada H, Ueda K, Yasuda Y, Higashi K, Inoue M, Ito M, Noguchi S, Kawakami K, Moribe K., 2020. Correlation Between Drug Dissolution and Resistance to Water- Induced Phase Separation in Solid Dispersion Formulations Revealed by Solid-State NMR Spectroscopy, *International Journal of Pharmaceutics*, 577:1-10. DOI: 10.1016/j.ijpharm.2020.119086
- Palanisamy M dan Khanam J., 2011. Solid Dispersion of Prednisolone: Solid State Characterization and Improvement of Dissolution Profile, *Drug Development, and Industrial Pharmacy*, 37(4): 373-386. DOI:10.3109/03639045.2010.513984
- Rahayu, F. E., Silvyana, A. E., Warti, L., Umar, S., & Rosaini, H. (2023). *PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia) Solid Dispersion System Candesartan-cilexetil Mannitol Co-Grinding Method PHARMACY: Jurnal Farmasi Indonesia (Pharmaceutical Journal of Indonesia)*. 20(01), 83–90.
- Sareen S, Mathew G, Joseph L., 2012. Improvement in Solubility of Poor Water-Soluble Drugs by Solid Dispersion, *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 2(1): 12-17. DOI:10.4103/2230-973X.96921
- Sarker MDS, Barman RK, Md. Ali A, Noguchi S, Iwao Y, Itai S, Wahed MII., 2018. Formulation Development and In-Vivo Evaluation of Atorvastatin Calcium Solid Dispersion in Streptozotocin Induced Diabetic Mice, *Pharmacology & Pharmacy*, 9(9): 395-414. DOI: 10.4236/pp.2018.99030
- Sarkar, M., Hossain, A., Al Hossain, A., Sikdar, K., Raihan, S., & Hossain, M. (2021). Enhancement of dissolution profile of poorly aqueous soluble atorvastatin calcium by binary and ternary solid dispersion techniques. *Bangladesh Journal of Scientific and Industrial Research*, 56(3), 165–176. <https://doi.org/10.3329/bjsir.v56i3.55964>
- Shamsuddin, Fazil M, Ansari SH, Ali J., 2016. Development and Evaluation of Solid Dispersion of Spironolactone using Fusion Method, *International Journal of Pharmaceutical Investigation*, 6(1): 63-68. DOI: 10.4103/2230-973X.176490
- Shrestha S, Sudheer P, Sogali BS, Soans D., 2017. A Review: Solid Dispersion, A Technique Of Solubility Enhancement, *Journal of Pharmaceutical Research*, 16(1): 25-31. DOI: 10.18579/jpcrkc/2017/16/1/112470
- Singh N dan Sarangi Mk., 2017. Solid Dispersion - a Novel Approach for Enhancement of Bioavailability of Poorly Soluble Drugs in Oral Drug Delivery System, *Global Journal of Pharmacy & Pharmaceutical Science*, 3(2): 001-008. DOI:10.19080/gjpps.2017.03.555608
- Sultan A, Ida N, Ismail I., 2019. Peningkatan Kadar Ketoprofen Terdisolusi melalui Pembentukan Dispersi Padat menggunakan Polivinil Alkohol (PVA), *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy)*, 5(1): 43 – 48. DOI: 10.22487/j24428744.2019.v5.i1.12096
- Umar, S., Usman, H., Salsabila, H., & Zaini, E. (2022). Solid Dispersion of Tenoxicam – HPMC by Freeze-Drying: Solid State Properties, Dissolution Study, and Analgesic Activity in Mice. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 10(A), 800–806. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.9553>
- Wibowo, D. N., & Sukmawati, A. (2022). Peningkatan Laju Pelarutan Celecoxib Menggunakan Dispersi Padat dengan Polimer HPMC yang Dikombinasi PVP dan PEG 6000. *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 20(1), 81. <https://doi.org/10.35814/jifi.v20i1.887>
- Wicaksono, Y., Rosidi, V. A., Saragih, S. Y., Fauziah, L. S., & Setyawan, D. (2021). Preparation of spray dried coamorphous solids to improve the solubility and dissolution rate of atorvastatin calcium. *Jurnal Teknologi*, 83(2), 77–83. <https://doi.org/10.11113/jurnalteknologi.v83.14706>
- Yenti, R., Siregar, E., & Ben, E. (2021). Pembuatan Sistem Dispersi Padat Asam Mefenamat

Menggunakan Pva sebagai Pembawa dengan Metode Penguapan Pelarut. *Prosiding Seminar Kesehatan Perintis*, 4(2), 37–43.

- Yuliandra, Y., Fitriani, L., Kurniawan, R., Yasardi, F., & Zaini, E. (2020). Solid Dispersions of Famotidine: Physicochemical Properties and In Vivo Comparative Study on the Inhibition of Hyperacidity. *ChemistrySelect*, 5(29), 9218–9225. <https://doi.org/10.1002/slct.202001796>
- Yadav B and Tanwar YS., 2018. Applications of Solid Dispersions, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7(2): 965-978. ISSN: 0975-7384