



Peningkatan Kelarutan dan Kecepatan Disolusi Obat dengan Metode Dispersi Padat untuk Meningkatkan Bioavailabilitas Obat: Review Artikel

Mohammad Firman Irwanto *

Program Studi Farmasi, Fakultas Kesehatan dan Farmasi, Universitas Bani Saleh, Indonesia

*Email (Penulis Korespondensi): mohammadfirman1103@gmail.com

Abstract. The solubility of a drug in water is one of the primary factors determining the rate of dissolution and influencing the drug's bioavailability. Drugs with lipophilic properties or poor water solubility often exhibit low dissolution rates in gastrointestinal fluids, resulting in low bioavailability. This challenge has driven the development of various strategies to enhance drug solubility, one of which is the solid dispersion method. Solid dispersion is a dispersion system in which one or more active substances are distributed into an inert carrier or matrix in solid form through fusion, dissolution, or a combination of both techniques. This method enables particle size reduction, the formation of amorphous particles, and improved particle wettability. This article employs a literature review method to analyze and present up-to-date information on solid dispersion techniques and their potential to enhance drug bioavailability. By applying this method, drug bioavailability can be significantly improved, making it a promising approach in pharmaceutical formulation.

Keywords: Bioavailability, solubility, solid dispersion, dissolution, method

Abstrak. Kelarutan obat dalam air adalah salah satu faktor utama yang menentukan kecepatan disolusi dan memengaruhi bioavailabilitas obat. Obat dengan sifat lipofilik atau sulit larut dalam air sering kali memiliki kecepatan disolusi yang rendah dalam cairan gastrointestinal, sehingga menghasilkan bioavailabilitas yang rendah. Tantangan ini mendorong pengembangan berbagai strategi untuk meningkatkan kelarutan obat, salah satunya adalah metode dispersi padat. Dispersi padat merupakan sistem dispersi di mana satu atau lebih zat aktif didistribusikan ke dalam pembawa inert atau matriks dalam bentuk padat melalui teknik peleburan (fusi), pelarutan, atau kombinasi keduanya. Metode ini memungkinkan pengurangan ukuran partikel, pembentukan partikel amorf, serta peningkatan keterbasahan partikel. Artikel ini menggunakan metode literatur review untuk menganalisis dan menyajikan informasi terkini mengenai teknik dispersi padat serta potensinya dalam meningkatkan bioavailabilitas obat. Dengan penerapan metode ini, bioavailabilitas obat dapat ditingkatkan secara signifikan, menjadikannya pendekatan yang menjanjikan dalam formulasi farmasi.

Kata kunci: Bioavailabilitas, kelarutan, dispersi padat, disolusi, metode

1. Pendahuluan

Pemberian obat secara oral adalah metode yang paling populer dan praktis karena menawarkan stabilitas tinggi, volume kecil, dosis tepat, serta kemudahan produksi. Bentuk sediaan oral padat memiliki banyak keunggulan dibandingkan jenis bentuk sediaan oral

lainnya. Pemberian obat secara oral, pertama-tama obat dapat larut dalam cairan lambung dan atau usus, kemudian menembus membran saluran *Gastrointestinal* (GI) untuk mencapai sirkulasi sistemik. Oleh karena itu, obat dengan kelarutan air yang buruk biasanya akan menunjukkan penyerapan yang terbatas pada laju disolusi, dan obat dengan permeabilitas membran yang buruk biasanya akan menunjukkan penyerapan yang terbatas pada laju permeasi (Patil *et al.*, 2011). Kelarutan obat dalam air menjadi faktor kunci yang memengaruhi laju disolusi, karena obat dengan kelarutan rendah sering menghadapi hambatan absorpsi, mengingat tubuh hanya dapat menyerap obat yang telah terdistribusi secara molekuler (Sultan *et al.*, 2019).

Kelarutan obat dalam air adalah faktor krusial dalam penghantaran obat, baik secara oral maupun parenteral, karena hanya obat yang larut dalam air dapat diabsorpsi melalui membran sel untuk mencapai target aksi (Khadka *et al.*, 2014). Obat dengan kelarutan rendah menghadapi tantangan besar dalam pengembangan formulasi farmasi, terutama karena disolusi yang rendah dalam cairan gastrointestinal dapat mengakibatkan bioavailabilitas oral yang rendah. Untuk mengatasi hal ini, salah satu metode yang efektif adalah teknik dispersi padat, yaitu sistem dispersi zat aktif dalam pembawa inert atau matriks padat melalui metode peleburan, pelarutan, atau kombinasi keduanya. Teknik ini memungkinkan obat terdispersi secara molekuler, dalam bentuk partikel amorf atau kristal, sehingga dapat meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas (Fadholi, 2013). Teknologi dispersi padat sangat menjanjikan untuk obat BCS Kelas II, yang memiliki kelarutan air rendah tetapi permeabilitas membran tinggi, menjadikannya solusi potensial dalam meningkatkan absorpsi dan efektivitas obat (Patil *et al.*, 2011).

Teknik dispersi padat telah diakui sebagai solusi efektif untuk mengatasi tantangan kelarutan rendah pada formulasi farmasi. Metode ini mampu menghasilkan partikel lebih kecil, membentuk partikel amorf, dan meningkatkan keterbasahan, sehingga secara signifikan meningkatkan kelarutan, laju disolusi, dan bioavailabilitas obat (Vasconcelos *et al.*, 2007; Alam *et al.*, 2012). Teknologi ini sangat relevan untuk obat BCS Kelas II dengan kelarutan air rendah dan permeabilitas membran tinggi, menjadikannya pendekatan inovatif dan esensial untuk meningkatkan efektivitas penghantaran obat.

2. Metode

Review artikel ini menggunakan metode studi pustaka dengan berisi beberapa tinjauan artikel yang telah dipublikasikan. Artikel yang digunakan bersifat ilmiah dan mengandung teori-teori yang relevan dengan masalah yang berkaitan dengan penelitian. Data pada penelitian ini merupakan data sekunder yang diperoleh dari Google Scholar, Pubmed dan Science Direct. Data yang digunakan merupakan penelitian yang dipublikasikan dalam jangka waktu 10 tahun terakhir dari tahun 2012-2022.

3. Hasil dan Pembahasan

Beberapa hasil penelitian menggunakan dispersi padat dengan menggunakan berbagai polimer dapat dilihat pada Tabel 1.

Tabel 1. Beberapa penelitian menggunakan dispersi padat pada berbagai polimer

Obat	Polimer	Metode	Hasil	Referensi
Tadalafil	Polivinil pirolidon-K30 (PVP-30)	Penguapan Pelarut (<i>Solvent evaporation</i>)	Hasil penelitian sistem dispersi padat tadalafil menunjukkan peningkatan kelarutan dan disolusi serta dapat meningkatkan bioavailabilitas obat oral tadalafil dibandingkan tadalafil murni	(Kumar <i>et al.</i> , 2018)
Tadalafil	Polivinilpirolidon (Kollidon® 12 PF dan Kollidon® VA 64)	<i>solvent evaporation</i> dan <i>hot-melt extrusion</i>	Hasil penelitian menunjukkan bahwa pelepasan tadalafil dipengaruhi oleh berat molekul polimer. Oleh karena itu, dispersi padat yang mengandung Kollidon® 12 PF menunjukkan laju disolusi yang lebih cepat dibandingkan dengan Kollidon® VA 64.	(Skolakova <i>et al.</i> , 2019)
Telmisartan	Poloxamer 407 dan PEG 6000	Penguapan Pelarut (<i>Solvent evaporation</i>)	Hasil Penelitian menunjukkan Dispersi padat telmisartan menggunakan polimer Poloxamer 407 lebih menghasilkan kelarutan yang lebih baik dibandingkan menggunakan polimer PEG 6000	(Patel <i>et al.</i> , 2012)
Carbamazepine	HPMC (Methocel® E3 LV and Methocel® E5 LV)	<i>Hot melt extrusion</i>	Hasil penelitian menunjukkan kelarutan dan laju disolusi Carbamazepine dapat ditingkatkan dengan sistem dispersi yang mengandung Methocel® E3 dan	(Javeer <i>et al.</i> , 2014)

Obat	Polimer	Metode	Hasil	Referensi
Nevirapine	HPMCAS,(Hidroksi propil methilselulosa ftalat dan eudragit 100-55)	<i>Hot Melt Extrusion</i>	Methocel® E5 yang dibuat dengan menggunakan hot melt extrusion. Uji ANOVA menunjukkan disolusi Sistem dispersi yang dibuat menggunakan Hot melt extrusion menunjukkan profil disolusi yang lebih baik dibandingkan dengan obat murni Hasil Penelitian menunjukkan evaluasi dari amorphus solid dispersion larut ke polimer dan mengatasi bioavailabilitas. Hasil Penelitian sistem dispersi padat menunjukkan peningkatan laju pelepasan bahan aktif obat dibandingkan dengan zat murni. Kelarutan meloxicam daei sistem dispersi padat juga meningkat secara signifikan.	(Monschke and Wagner, 2019)
Meloxicam	Poloxamer 188	Metode Peleburan (<i>Melting Method</i>)		(Issa, <i>et al.</i> , 2013)

3.1 Jenis-Jenis Dispersi Padat

Berdasarkan jenis matriks dan susunan molekul obat yang digunakan, dispersi padat dapat dikelompokkan menjadi lima tipe utama. Klasifikasi tersebut dirangkum dalam **Tabel 2**, yang menjelaskan masing-masing jenis dispersi padat berdasarkan karakteristik matriks dan interaksi molekulernya.

Tabel 2. Jenis-jenis dispersi padat

No.	Jenis Dispersi Padat	Matriks	Obat
1.	Eutektik	<i>Crystalline State</i>	Obat terdispersi dalam bentuk partikel dalam matriks
2.	Presipitasi amorf dalam matriks kristal	<i>Crystalline State</i>	Obat terdispersi dalam bentuk kluster amorf dalam matriks
3.	<i>Solid Solutions</i>	<i>Crystalline State</i>	Obat terdispersi molekuler dalam matriks

No.	Jenis Dispersi Padat	Matriks	Obat
4.	<i>Glass Suspension</i>	<i>Amorphous State</i>	Obat terdispersi dalam bentuk kluster amorf dalam matriks
5.	<i>Glass Solution</i>	<i>Amorphous State</i>	Obat terdispersi molekuler dalam matriks

(Sumber : Jaskirat *et al.*, 2013)

3.2 Keuntungan Dispersi Padat

Menurut Huang *et al* (2016) keuntungan dispersi padat ialah sebagai berikut:

- Ukuran partikelnya berkurang dan meningkatnya laju disolusi.
- Menjadikan partikel dengan keterbasahan yang lebih baik.
- Menjadikan partikel dengan porositas yang lebih tinggi.
- Obat dalam keadaan dimana menjadi amorf.
- Strategi untuk menghindari rekristalisasi obat.

3.3 Kekurangan Dispersi Padat

Menurut Sridhar (2013) kekurangan dispersi padat adalah sebagai berikut :

- Tidak digunakan secara luas dalam produk komersial karena ada kemungkinan selama pengolahan atau penyimpanan dan kelembaban keadaan amorf dapat mengalami kristalisasi.
- Peningkatan skala yang buruk untuk keperluan manufactur.
- Metode persiapan yang melelahkan dan mahal.
- Reproduksibilitas karakteristik fisikokimia.
- Peningkatan skala proses pembuatan.

3.4 Klasifikasi dispersi padat

- Generasi Pertama Dispersi Padat

Pada dispersi padat generasi pertama, formulasi campuran eutektik atau dispersi molekul meningkatkan laju pelepasan obat yang akhirnya meningkatkan bioavailabilitas obat yang kelarutannya dalam air buruk. Kerugian terkait formulasi padatan kristal ini tidak melepaskan obat dengan cepat. Contoh: Pembawa kristal: Urea, Gula, Asam organik (Sanklecha, 2020).

- Generasi Kedua Dispersi Padat

Pada generasi kedua menggunakan keadaan pembawa amorf yang meningkatkan pelepasan obat seperti: Polimer sintetik penuh meliputi povidone (PVP), polietilenglikol (PEG), dan polimetakrilat. Polimer berbasis produk alami terutama disusun oleh turunan selulosa, seperti hidroksipropilmetilselulosa (HPMC), etilselulosa atau hidroksipropilselulosa (HPC) atau turunan pati, seperti siklodekstrin (Sanklecha, 2020).

- Generasi Ketiga Dispersi Padat

Pada generasi ketiga menggunakan pembawa yang memiliki aktivitas permukaan dan sifat pengemulsi sendiri. Dimana, Surfaktan dapat mengurangi rekristalisasi obat dan dengan demikian meningkatkan kelarutan obat. Contoh: Pembawa self emulsifying permukaan aktif: Poloxamer 408, Tween 80, dan Gelucire 44/14 (Sanklecha, 2020).

3.5. Metode Pembuatan Dispersi Padat

Secara umum sistem dispersi padat dapat dibuat dengan tiga metode

- Metode Peleburan (*Melting Method*)

Metode pembuatan dispersi padat pertama kali diajukan oleh Sekiguchi dan Obi dengan cara mencampurkan obat dan pembawa larut air, kemudian memanaskannya hingga meleleh. Campuran cair tersebut kemudian didinginkan dengan cepat dalam penangas es sambil diaduk. Setelah membeku, massa padat digerus, dihaluskan, dan diayak. Proses pendinginan yang cepat dapat menghasilkan zat terlarut yang superjenuh, dengan molekul obat terperangkap dalam matriks pembawa. Meskipun sederhana dan ekonomis, metode ini memiliki kelemahan, yaitu potensi degradasi atau penguapan bahan obat atau pembawa akibat suhu tinggi saat peleburan (Jaskirat *et al.*, 2013).

- Metode Penguapan Pelarut (*Solvent Method*)

Pada metode penguapan pelarut, campuran obat dan pembawa dilarutkan dalam pelarut yang sama, kemudian pelarut diuapkan pada suhu rendah hingga tidak tersisa. Setelah itu, campuran dikeringkan hingga mencapai berat konstan. Keunggulan utama metode ini adalah mencegah dekomposisi termal obat atau pembawa, karena penguapan pelarut dilakukan pada suhu yang relatif rendah. Namun, kelemahannya meliputi biaya produksi yang tinggi, kesulitan dalam menguapkan pelarut secara sempurna, tantangan dalam pemilihan pelarut yang tepat, dan potensi dampak jejak pelarut terhadap stabilitas kimia produk (Jaskirat *et al.*, 2013).

- Metode Campuran (*Melting-Solvent Method*)

Dispersi padat dibuat dengan melarutkan obat dalam pelarut cair yang sesuai, kemudian mencampurkan larutan tersebut langsung ke dalam leburan pembawa inert seperti polietilen glikol. Selanjutnya, pelarut diuapkan hingga hilang dan campuran dikeringkan hingga mencapai berat konstan. Salah satu tantangan dalam metode ini adalah kemungkinan ketidakmampuan pelarut atau larutan obat untuk tercampur dengan leburan pembawa (polietilen glikol). Meskipun metode ini menggabungkan keuntungan dari kedua teknik sebelumnya, penerapannya terbatas pada obat dengan dosis terapi rendah, yaitu di bawah 50 mg (Jaskirat *et al.*, 2013).

3.6. Sistem Pembawa Dispersi Padat

Pembawa harus memenuhi kriteria berikut agar sesuai untuk meningkatkan laju disolusi suatu obat (Bansal *et al.*, 2021).

- Tidak beracun dan farmakologi inert.
- Panas stabil dengan titik leleh rendah untuk metode peleburan.
- Panas stabil dengan titik leleh rendah untuk metode peleburan.
- Larut dalam berbagai pelarut untuk metode penguapan pelarut..
- Mampu meningkatkan kelarutan dalam air
- Secara kimia cocok dengan obat dan tidak membentuk ikatan kompleks yang kuat dengan obat

3.7. Polimer Dispersi Padat

Beberapa polimer yang sudah dikembangkan dan diterima sebagai pembawa dalam sistem dispersi padat yang umumnya berasal dari GRAS dan dianggap sebagai eksipien yang

aman (Ayad *et al.*,2013). Menurut Ayad *et al.*, (2013) eksipien yang biasanya digunakan untuk membentuk dispersi padat amorf adalah :

- Turunan selulosa seperti : Hidroksipropil metilselulosa (HPMC), Hidroksi etil selulosa, Hipromelloce acetate succinate (HPMCAS), selulosa asetat ftalat (CAP), hidroksipropil metilselulosa ftalat (HPMCP), hidroksipropil selulosa (HPC), metil selulosa, kitosan, karboksimetil selulosa, etil selulosa, karboksimetil etil selulosa.
- Siklodekstrin dan turunannya
- Laktosa.
- Poloksamer.
- Polivinilpirolidon (PVP).
- Polimetakrilat (Eudragit E, L, S, FS).
- Kopolimer polivinilpirolidon-vinil asetat (PVP/VA 64).
- Polivinil asetat ftalat (PVAP).
- Polietilen glikol (PEG).

Tabel 3. Beberapa obat yang dipasarkan dan tahap akhir untuk meningkatkan kelarutan dengan teknik dispersi padat

Produk	Polimer atau pembawa	Metode yang digunakan	Perusahaan
Afeditab (Nifedipine)	Poloxamer atau PVP	peleburan atau menyerap pada pembawa	Elan Corp
Certican (Everolimus)	HPMC	Peleburan atau Pengeringan	Novartis
Intelligence (Etravirine)	HPMC	Pengeringan	Tibotec
Rezulinb (Troglitazone)	PVP	Peleburan	Pfizer
Gris-PEG® (Griseofulvin)	Polyethylene glycol	Peleburan atau ekstrusi	Novartis

(Sumber: Sridar *et al* 2013).

3.8. Evaluasi sifat fisikokimia dispersi padat

- Studi Kelarutan Fase

Pada metode ini, obat ditempatkan dalam 25 ml yang mengandung larutan polimer 1%, 2%, 3%, 4% dan 5%. Kemudian ditempatkan dalam shaker labu orbital selama 48 jam. pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Kemudian sampel disaring dan dianalisis dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang tertentu untuk penentuan konsentrasi obat (Kendre *et al.*, 2016).

- Studi Kelarutan Saturasi

Obat dalam dispersi padat ditambahkan dalam 25 ml air suling hingga super jenuhnya. Kemudian ditempatkan dalam shaker labu orbital selama 48 jam. pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Kemudian disaring melalui kertas saring whatman dan dianalisis untuk penentuan konsentrasi obat dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang tertentu (Kendre *et al.*, 2016).

- Uji Kandungan Obat (*Drug Content*)

Obat dalam dispersi padat yang diketahui dilarutkan dalam pelarut dan kemudian dianalisis dengan spektrofotometer UV untuk menentukan kandungan obat. % pemuatan obat dan % efisiensi penjeratan dihitung dengan persamaan berikut (Kendre *et al.*, 2016).

$$\% \text{ kandungan obat} = (\text{Berat obat dalam serbuk dispersi padat}) / (\text{Berat serbuk dispersi padat}) \times 100$$

3.9. Karakteristik Fisik Dispersi Padat

- Fourier Transform Infrared Spectroscopy (FT-IR)

FT-IR banyak digunakan untuk mengkarakterisasi studi kompatibilitas obat-polimer (pembawa). Aplikasi utamanya adalah untuk mempelajari interaksi keadaan padat antara obat dan polimer (Pande *et al.*, 2019).

- Differential Scanning Calorimetry (DSC)

DSC adalah analisis yang ampuh digunakan untuk mempelajari konten amorf. DSC juga mendeteksi puncak endotermik dan eksotermik. Analisis ini juga mempelajari apakah obat itu dimasukkan ke dalam polimer (pembawa) atau tidak berdasarkan titik leleh (Pande *et al.*, 2019).

- Powder X-ray Diffraction (PXRD)

Analisis ini berguna untuk mengkarakterisasi apakah dispersi padat itu amorf atau kristal. Puncak yang lebih tajam menunjukkan lebih banyak kristalinitas (Pande *et al.*, 2019).

- Scanning electron microscopy (SEM)

Analisis ini digunakan untuk mengkarakterisasi morfologi partikel (Pande *et al.*, 2019).

- Studi Stabilitas

Studi stabilitas dilakukan pada $25 \pm 2^\circ\text{C} / 60 \pm 5\% \text{ RH}$ selama 90 hari. Sampel dikumpulkan pada 0, 30, 60 dan 90 hari dan dianalisis berdasarkan penentuan kandungan obat (Kumar *et al.*, 2018).

- Uji Pelepasan

Formulasi dispersi padat dapat dilakukan uji disolusi *in-vitro* dengan menggunakan media HCl 0,1 N (900 mL) dengan 0,25% b/v sodium lauril sulfat (SLS) selama 90 menit menggunakan alat USP-II (Erweka DT 600, Heusenstamm, Jerman). Sistem dispersi padat ditimbang dan disebarkan pada media yang dipertahankan pada suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$ dengan kecepatan 50 rpm kemudian 5 ml sampel diambil pada interval waktu 10, 20, 30, 45, 60, dan 90 menit dengan filter jarum suntik (0,45 μm). Setiap pengambilan sampel 5 ml, media disolusi ditambahkan 5 ml untuk mengganti volume yang diambil agar media disolusi tetap berada pada volume 900 ml. Kemudian sampel yang disaring diencerkan dengan tepat. Konsentrasi sampel ditentukan dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang tertentu dan data dianalisis dengan persamaan kurva standar (Afifi, 2014).

- Release kinetics

Untuk mengetahui kinetika pelepasan, data yang diperoleh dari studi pelepasan obat *in-vitro* dianalisis menggunakan berbagai model kinetika (orde nol, orde satu, Higuchi atau Korsmeyer-peppas) (Afifi, 2014).

Kesimpulan

Berdasarkan data yang sudah diriview dalam beberapa jurnal penelitian maka dapat disimpulkan bahwasanya Dispersi padat merupakan suatu teknik metode yang sangat baik untuk digunakan dalam meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat serta dapat memperbaiki bioavailabilitas obat secara oral dengan mengacu pada metode yang sesuai dengan formula dan polimer atau pembawa yang cocok yang akan diteliti.

Ucapan Terima Kasih

Saya mengucapkan terimakasih kepada Jurnal Riset Sains dan Kesehatan Indonesia sudah meriview artikel ini dan ucapan terimakasih kepada pihak yang sudah membantu.

Daftar Pustaka

- Afifi S. Solid Dispersion Approach Improving Dissolution Rate of Stiripentol: a Novel Antiepileptic Drug. *Iranian J Pharm Res.* 2015;14(4):1001-1014. doi: 10.22037/IJPR.2015.1725.
- Ayad MH, Bonnet B, Quinton J, Leigh M, Poli SM. Amorphous solid dispersion successfully improved oral exposure of ADX71943 in support of toxicology studies. *Drug Dev Ind Pharm.* 2013;39(9):1300-1305.
- Alam MA, Raisuddin A, Al-Jenoobi FI, Al-Mohizea AM. Solid dispersions: a strategy for poorly aqueous soluble drugs and technology updates. *Expert Opin Drug Deliv.* 2012;9(11):1419-1440.
- Bansal M, Kumar J, Sharma A, Khan A. Solid dispersion and its types: a short review. *IJAMSCR.* 2021;9(4):661-665.
- Fadholi A. Disolusi dan Pelepasan Obat In-Vitro. Yogyakarta: Pustaka Pelajar; 2013. p. 65-71.
- Huang S, Mao C, Williams RO 3rd, Yang CY. Solubility advantage (and disadvantage) of pharmaceutical amorphous solid dispersions. *J Pharm Sci.* 2016;105(5):1381-1397.
- Issa AA, Marchidan D, Cojocar V, Anuta V. Preparation and evaluation of meloxicam solid dispersion by melting method. *Farmacia.* 2013;61(6):1216-1232.
- Jaskirat S, Manpreet W, Harikumar SL. Solubility enhancement by solid dispersion method: a review. *J Drug Deliv Ther.* 2013;3(5):148-155. doi: 10.22270/jddt.v3i5.632.
- Javeer S, Amin P. Solubility and dissolution enhancement of HPMC-based solid dispersions of carbamazepine by hot-melt extrusion technique. *Asian J Pharm.* 2014;8(2):119-124. doi: 10.22377/ajp.v8i2.348.
- Kendre P, Chaudhari P. Effect of polyvinyl caprolactam-polyvinyl acetate-polyethylene glycol graft copolymer on bioadhesion and release rate property of eplerenone pellets. *Drug Dev Ind Pharm.* 2016;43(6):751-761. doi: 10.1080/03639045.2016.1220570.
- Khadka P, Ro J, Kim H, et al. Pharmaceutical particle technologies: an approach to improve drug solubility, dissolution and bioavailability. *Asian J Pharm Sci.* 2014;9(6):304-331.
- Kumar SP, Kumar MS, Gajanan D, Birendra. Formulation and evaluation of solid dispersion of tadalafil. *Int J Drug Regul Aff.* 2018;6(1):26-34.
- Monschke M, Wagner KG. Amorphous solid dispersions of weak bases with pH-dependent soluble polymers to overcome limited bioavailability due to gastric pH variability – An in-vitro approach. *Int J Pharm.* 2019;564:162-170.

-
- Pande V, Sanklecha V, Arote S. Formulation and development of extended release matrix pellets of water insoluble Azilsartan Medoxomil with solid dispersion. *Indian Drugs*. 2019;56:21-30. doi: 10.53879/id.56.02.11671.
- Patel B, Parikh R, Swarnkar D. Enhancement of dissolution of telmisartan through use of solid dispersion technique surface solid dispersion. *J Pharm Bioallied Sci*. 2012;4(1):64-68. doi: 10.4103/0975-7406.94142.
- Patil RM, Maniyar AH, Kale MT, Akarte AM, Baviskar DT. Solid dispersion: strategy to enhance solubility. *Int J Pharm Sci Rev Res*. 2011;8(2):66-73.
- Sanklecha VM. A systematic review on solid dispersion: enhancing the solubility of poorly soluble drug. *Austin J Nanomed Nanotechnol*. 2020;8(1):1059.
- Skolakova T, Slamova M, Skolakova A, et al. Investigation of dissolution mechanism and release kinetics of poorly water-soluble tadalafil from amorphous solid dispersions prepared by various methods. *Pharmaceutics*. 2019;11(8):383. doi: 10.3390/pharmaceutics11080383.
- Sridhar I, Doshi A, Joshi B, Wankhede V, Doshi J. Solid dispersions: an approach to enhance solubility of poorly water soluble drug. *J Sci Innov Res*. 2013;2(3):685-694.
- Sultan A, Ida N, Ismail I. Peningkatan kadar ketoprofen terdissolusi melalui pembentukan dispersi padat menggunakan polivinil alkohol (PVA). *Galenika J Pharm*. 2019;5(1):43-48. doi: 10.22487/j24428744.2019.v5.i1.12096.
- Vasconcelos T, Sarmiento B, Costa P. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discov Today*. 2007;12(23-24):1068-1075.

CC BY-SA 4.0 (Attribution-ShareAlike 4.0 International).

This license allows users to share and adapt an article, even commercially, as long as appropriate credit is given and the distribution of derivative works is under the same license as the original. That is, this license lets others copy, distribute, modify and reproduce the Article, provided the original source and Authors are credited under the same license as the original.

