Jurnal Farmasi Higea, Vol. 16, No. 1 (2024)
Available online at www.jurnalfarmasihigea.org

e-ISSN : 2541-3554
p-ISSN : 2086-9827

PENGARUH PENYIAPAN DISPERSI PADAT ATORVASTATIN KALSIUM-POLIVINILPIROLIDON K-30 (PVP K-30) TERHADAP KARAKTERISTIK, KELARUTAN DAN DISOLUSI

Hizra Dwi Aprilianti[1*], Salman Umar[2], Erizal Zaini[2]
[1] *Program Magister Fakultas, Fakultas Farmasi, Universitas Andalas, Padang, Indonesia*
[2]*Departemen Farmasetik Fakultas Farmasi, Universitas andalas, Padang, Indonesia*
**E-mail:hizradwia@gmail.com*

Abstrak

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk meningkatkan kelarutan dari atorvastatin kalsium yang memiliki kelarutan rendah didalam air dengan menggunakan metode dispersi padat. Metode dispersi padat yang digunakan adalah penguapan pelarut (*solvent evaporation*). Dispersi padat atorvastatin kalsium dan polivinilpirolidon K-30 sebagai polimer dibuat dengan perbandingan 1:9, 3:7, 5:5, 7:3, dan 9:1. Hasil uji kelarutan dan disolusi dispersi padat yang terbaik dilakukan karakterisasi dengan analisis *powder X-ray diffraction* (PXRD), *fourier transform infrared* (FTIR), *differential scanning calorimetry* (DSC), *scanning electron microscopy* (SEM). Hasil uji kelarutan menunjukkan kelarutan dispersi padat 1:9 memiliki kelarutan yang paling tinggi dengan peningkatan kelarutan 9,986 kali. Hasil persen terdisolusi menit ke-30 yang terbaik pada dispersi padat 1:9 dalam dapar fosfat pH 6,8 adalah 86,136%. Berdasarkan hasil karakterisasi menunjukan bahwa terbentuknya dispersi padat atorvastatin kalsium dan polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) yang bersifat amorf. Kesimpulannya dispersi padat atorvastatin kalsium dan polivinilpirolidon K-30 menggunakan metode penguapan pelarut dapat meningkatkan kelarutan dari atorvastatin kalsium.
Kata Kunci : Kelarutan; XRD; FTIR; DSC; SEM.

Abstract

This study aimed to increase the solubility of atorvastatin calcium, which has low solubility in water, using the solid dispersion method. The solid dispersion method used was solvent evaporation. Solid dispersions of atorvastatin calcium and polyvinylpyrrolidone K-30 as polymer were prepared in the ratio of 1:9, 3:7, 5:5, 7:3, and 9:1. The solubility and dissolution test results of the best solid dispersion were characterized by powder X-ray diffraction (PXRD), Fourier transform infrared (FTIR), differential scanning calorimetry (DSC), scanning electron microscopy (SEM) analysis. The solubility test results showed that the solubility of the 1:9 solid dispersion had the highest solubility with an increase of 9.986 times. The best 30th minute dissolution percent result in a 1:9 solid dispersion in pH 6.8 phosphate buffer was 86.136%. Based on the characterization results, the formation of atorvastatin calcium solid dispersion and polyvinylpyrrolidone K-30 (PVP K-30) is amorphous. In conclusion, the solid dispersion of atorvastatin calcium and polyvinylpyrrolidone K-30 using the solvent evaporation method can increase the solubility of atorvastatin calcium.
Keywords: Solubility; XRD; FTIR; DSC; SEM.

PENDAHULUAN

Atorvastatin kalsium adalah antihiperlipidemia golongan statin dengan menghambat HMG-koA reduktase dan termasuk BCS (*Biopharmaceutical Class System*) II yang memiliki permeabilitas tinggi dan kelarutan yang rendah (Sarker *et al.*, 2018). Atorvastatin kalsium memiliki bioavabilitas oral yang rendah (12%), karena bioavabilitas rendah dapat dijadikan indikasi bahwa obat tersebut mempunyai laju disolusi rendah dapat mengakibatkan penurunan daya absorbsi (Ali & Al-Khedairy, 2019). Salah satu

e-ISSN : 2541-3554
p-ISSN : 2086-9827

metode sederhana yang dikembangkan oleh Sekiguchi dan Obi pada tahun 1962 untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi adalah pembentukan sistem dispersi padat dalam pembawa yang mudah larut (Liu *et al.*, 2022).

Sistem dispersi padat adalah teknologi dengan metoda sederhana yang dapat meningkatkan kecepatan melarut zat-zat yang sukar larut, peningkatan laju disolusi dan bioavaibilitasnya (Le Khanh *et al.*, 2023). Pada beberapa penelitian sebelumnya telah melakukan pembuatan dispersi padat atorvastatin diantaranya pembentukan sistem dispersi padat atorvastatin polimer HPMC SLS dengan perbandingan 1:1:0,1 dengan hasil persentasi disolusi 90 % (Kwon *et al.*, 2019), dan pada penelitian atorvastatin-PEG 600 dengan metode dropping method 1:3 dengan hasil presentasi disolusi 77,63 % (Narasaiah *et al*., 2011). Pada penelitian ini, matriks yang digunakan yaitu polivinilpirolidon K-30. Polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) merupakan salah satu polimer hidrofilik yang dapat digunakan sebagai pembawa pada pembuatan dispersi padat. PVP K-30 telah banyak di pelajari dan merupakan pembawa yang efisien pada dispersi padat dengan kelarutan rendah (Patel *et al.*, 2015).

Salah satu metode dispersi padat yang digunakan pada penelitian ini adalah penguapan pelarut (*Solvent method*). *Solvent method* adalah salah satu metode yang menarik dan sederhana menggunakan kosolven untuk membuat dispersi padat yang baik atau melarutkan obat dan pembawa secara bersama, dan kemudian menguapkan pelarut dengan evaporasi (Srinivas & Singh, 2021).

Pada penelitian ini dilakukan pembuatan dispersi padat atovarstatin kalsium dengan menggunakan polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) sebagai polimer menggunakan metode penguapan pelarutan. Kemudian sistem dispersi padat dilihat perbandingan karakteristik, kelarutan dan laju disolusi. Hasil yang diharapkan adalah kelarutan atorvastatin kalsium menjadi lebih baik sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitasnya.

METODE

Alat

Orbital shaker (VM-300), *Magnetic stirrer* (AREC-VELP), difraktometer sinar-X serbuk (Rigaku tipe RINT-2500), Spektrofotometer UV-Vis (UV-1800 Shimadzu), Spektrofotometer IR (PerkinElmer FT-IR Spektrofotometer Frontier), *Differential scaning calorimetry* (Shimadzu DSC-60 Plus), *Scanning electron microscope* (SEM) (Jeol tipe JSM-6360LA), *Dissolution tester* (Hanson SR8 Plus).

Bahan

Atorvastatin kalsium (Dr. reddy's Laboratories Ltd), polivinilpirolidon K-30 (PVP-K30) (Ashland), air suling bebas CO2 (Brataco), kalium dihydrogen fosfat (Merck), natrium hidroksida (Merck), Metanol (Brataco) (Bratachem).

Prosedur Kerja

1. Pemeriksaan Bahan Baku

a. pemeriksaan bahan baku atorvastatin kalsium yang dilakukan memenuhi persyaratan yang tertera pada Farmakope Indonesia edisi VI meliputi pemeriksaan organoleptis (bentuk, bau, warna) dan kelarutan.
b. pemeriksaan bahan baku polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) yang dilakukan memenuhi persyaratan yang tertera pada *Hanbook of Pharmaceutical Excipient* edisi VI, meliputi

e-ISSN : 2541-3554
p-ISSN : 2086-9827

pemeriksaan organoleptis (warna, bentuk, bau) dan kelarutan.

2. Pembuatan Campuran Fisik Atorvastatin Kalsium dan polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30)

Campuran fisik (CF) atorvastatin kalsium dan polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) dibuat dengan perbandingan 1:9 (b/b). Bahan dicampur dan dihomogenkan, disimpan dalam wadah tertutup rapat dan dimasukkan ke dalam desikator sebelum digunakan.

3. Pembuatan Sistem Dispersi Padat Atorvastatin Kalsium dan Polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) dengan Metode Penguapan Pelarut

Dispersi padat atorvastatin kalsium (ATK) dan polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) dibuat dengan lima formula pada perbandingan yang tertera pada tabel 1. Dispersi padat pada setiap formula memiliki komposisi setara dengan atorvastatin kalsium 2 gram. Dalam pembuatan dispersi padat metode yang digunakan yaitu metode penguapan pelarut (F1P-F5P).

a. Dispersi padat metode penguapan pelarut.

Pembuatan dispersi padat metode penguapan pelarut dimulai dengan cara menimbang masing-masing bahan sesuai formula. Atorvastatin kalsium dan polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) dilarutkan dalam pelarut metanol. Sistem ini dihomogenkan dengan *magnetic stirrer* suhu 40°C selama 30 menit sampai homogen, kemudian diuapkan sampai sampel kering. Massa yang terbentuk digerus dan diayak dengan ayakan mesh 80 disimpan dalam wadah tertutup rapat dan dimasukkan dalam desikator (Zaini *et al.*, 2017).

Tabel 1. Perbandingan bahan

Formula	Perbandingan b/b	
	ATK	PVP K-30
F1P	1	9
F2P	3	7
F3P	5	5
F4P	7	3
F5P	9	1

4. Uji Kelarutan

Uji kelarutan dilakukan terhadap sampel atorvastatin kalsium, campuran fisik dan dispersi padat yang dibuat menjadi larutan jenuh dengan menggunakan air suling bebas CO_2. Pengujian ini dilakukan di dalam erlenmeyer 100 mL, selama 24 jam menggunakan *orbital shaker*. Kemudian sampel disaring dengan saringan 1µm (*Whatman filter paper*) lalu diukur serapannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 241,00 nm.

5. Profil Disolusi

Penetapan profil disolusi menggunakan alat uji disolusi tipe keranjang. Suhu diatur pada 37° ± 0,5°C dengan kecepatan 75 rpm dan media disolusi 900 mL dapar fosfat pH 6,8. Masing-masing formula setara dengan 20 mg atorvastatin kalsium dalam cangkang

e-ISSN : 2541-3554
p-ISSN : 2086-9827

kapsul dan dimasukkan ke dalam medium. Larutan disolusi dipipet 5 mL pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, dan 60. Masing- masing larutan yang dipipet dimasukkan ke dalam labu ukur dan di analisa dengan menggunakan spektrofotometer UV-VIS pada panjang gelombang 240,1 nm. Pengambilan data dilakukan dalam tiga kali pengulangan.

6. Evaluasi Karakterisasi Atorvastatin Kalsium, Polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30), Campuran Fisik dan Dispersi Padat.

a. Analisa *Powder X-ray Diffraction* (PXRD)

Analisis dilakukan pada sampel atorvastatin kalsium, polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30), campuran fisik dan dispersi padat dengan menggunakan difraktometer. Kondisi pengukuran sebagai berikut: target logam Cu, filter Kα, voltase 45 kV, arus 40 mA, analisis dilakukan pada rentang 2 theta dari 10º sampai 40º pada suhu ruang.

b. Analisa *Fourier Transform Infrared* (FTIR)

Analisis dilakukan pada sampel atorvastatin kalsium, polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30), campuran fisik dan dispersi padat dianalisis dengan spektrofotometer inframerah. Spektrum serapan direkam pada bilangan gelombang 4000- 500 cm-1.

c. *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)

Analisis dilakukan pada sampel atorvastatin kalsium, polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30), campuran fisik dan dispersi padat menggunakan alat DSC yang telah dikalibrasi suhunya. Sejumlah sampel 3 mg diletakkan pada plat aluminium. Suhu diatur pada rentang 35ºC-300ºC dengan laju pemanasan 10ºC/menit per menit.

d. Analisis *Scanning Electron Microscopy* (SEM)

Analisis dilakukan pada sampel atorvastatin kalsium, polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30), campuran fisik dan dispersi padat ditempatkan pada tempat sampel aluminium. Morfologi permukaan setiap sampel kemudian diamati dalam berbagai perbesaran. Tegangan diatur pada 2Ø kV dan arus 12 mA.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Hasil uji kelarutan pada (tabel 2) memperlihatkan rata-rata kelarutan yang dilakukan dalam medium aquadest dapat dilihat bahwa dispersi padat dapat meningkatkan kelarutan atorvastatin kalsium dibandingkan zat murni dan campuran fisiknya. Polimer polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) dalam air menunjukkan efek positif terhadap kelarutan atorvastatin kalsium (Sadiarti, Ikasari & W.S, 2022).

Tabel 2. Hasil kelarutan atorvastatin kalsium, campuran fisik dan dispersi padat

Sampel	Rata-rata kadar ATK terlarut (mg/100 mL) ± SD	Peningkatan
ATK	1,205 ± 0.008	-
CF	1,562 ± 0.010	1.296 kali
F1P	12,034 ± 0,049	9,986 kali
F2P	9,226 ± 0,068	7,659 kali
F3P	7,364 ± 0.019	6,111 kali
F4P	2,558 ± 0,010	2,123 kali
F5P	2,097 ± 0,005	1,74 kali

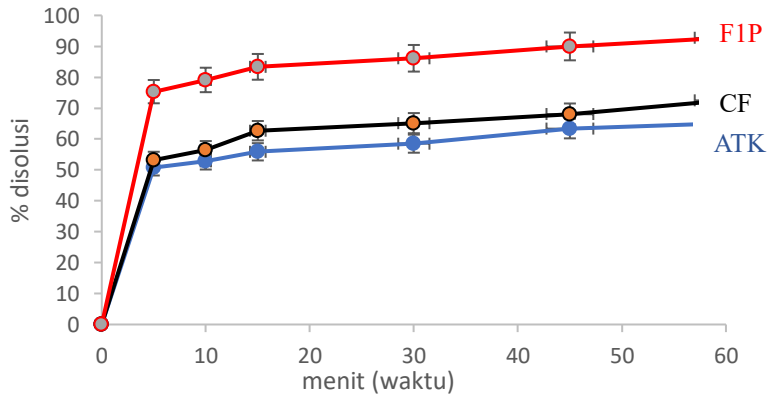
e-ISSN : 2541-3554
p-ISSN : 2086-9827

Peningkatan kelarutan dispersi padat atorvastatin kalsium dalam aquadest dapat diamati seiring dengan peningkatan konsentrasi polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30). Pada konsentrasi polimer yang lebih rendah, tidak ada peningkatan yang mencolok dalam kelarutan atorvastatin kalsium. Peningkatan kelarutan tertinggi terjadi pada dispersi padat dengan perbandingan 1:9 dengan peningkatan 9,986 kali, hal ini menandakan semakin banyak polimer semakin meningkat pula kelarutannya (Ishtiaq *et al.*, 2022). Peningkatan kelarutan atorvastatin kalsium dengan metode dispersi padat menggunakan polimer polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) menandakan bahwa atorvastatin kalsium telah terdispersi secara molekuler dalam polimer pada saat pelarutan, sehingga secara teori penambahan pada zat aktif dapat mempertahankan bentuk amorf dari zat aktif dan dapat meningkatkan kelarutan dari zat aktif (Thompson *et al.*, 2023).

Hasil penentuan profil disolusi dilakukan dalam medium dapar fosfat 6,8 (Gambar 1.).

Berdasarkan hasil disolusi yang dilakukan pada medium dapar fosfat pH 6,8 dapat dilihat bahwa laju disolusi ditemukan meningkat pada semua dispersi padat. Dispersi padat dapat meningkatkan laju disolusi atorvastatin kalsium dibandingkan atorvastatin murni dan campuran fisiknya. Peningkatan laju disolusi atorvastatin kalsium pada dispersi padat disebabkan oleh sifat hidrofilik polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) yang dapat meningkatkan laju disolusi dengan mengurangi tegangan antar muka antara obat dan media perlepasan (Patel *et al.*, 2023).

Peningkatan laju disolusi juga dapat disebabkan oleh pengurangan ukuran partikel obat selama proses pembuatan dispersi padat. Selain itu, semakin banyak penambahan polimer polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) pada formula semakin meningkat pula disolusinya (Zhang *et al.*, 2018). Hasil disolusi tertinggi adalah pada dispersi padat formula 1 perbandingan 1:9 pada menit ke-30 yaitu 86,136%.

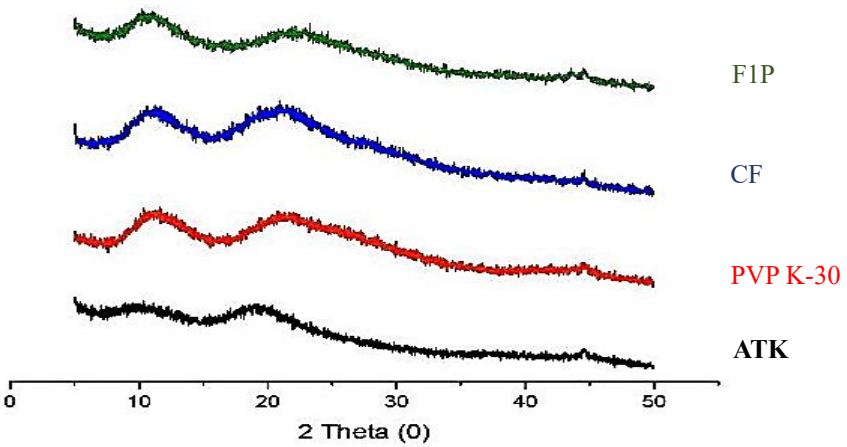


Gambar 1. Profil disolusi

Analisa pola difraksi sinar X-serbuk dilakukan untuk mengevaluasi perubahan sifat padatan sistem dispersi padat yang terbentuk berbentuk kristal atau amorf. Zat amorf memperlihatkan tidak adanya puncak pada analisis XRD karena sifat amorf tidak memiliki susunan kristal yang teratur (Schlueter *et al.*, 2020) . Dalam analisis XRD, puncak-puncak difraksi pada sudut-

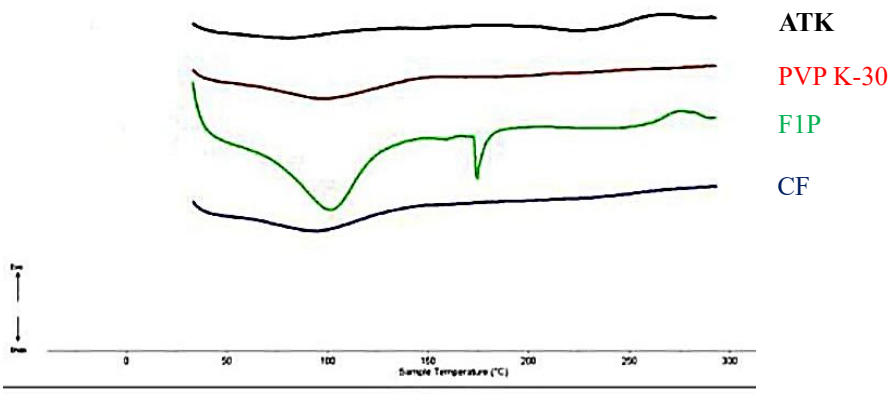
e-ISSN : 2541-3554
p-ISSN : 2086-9827

sudut tertentu mewakili bidang kristal yang memiliki susunan kristal yang teratur. Namun, pada zat amorf tidak terdapat susunan kristal yang teratur sehingga tidak memperlihatkan puncak pada analisis XRD (Matsuura *et al.*, 2022).



Gambar 2. Overlay Difraktogram PXRD

Berdasarkan difraktogram XRD pada (Gambar 2) atorvastatin kalsium, polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30), campuran fisik dan dispersi padat metode penguapan pelarut memperlihatkan tidak terdapatnya puncak yang khas dan tajam sehingga disimpulkan bahwa semuanya berbentuk amorf. Hasil dispersi padat atorvastatin dan polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) dengan metode penguapan pelarut mampu mempertahankan bentuk amorf. Kombinasi obat amorf dengan matriks yang mempunyai kelarutan dan stabilitas yang baik sehingga disolusi menjadi lebih baik dan berpengaruh ke efek teraupetik obat menjadi lebih baik juga (Jensen *et al.*, 2016).



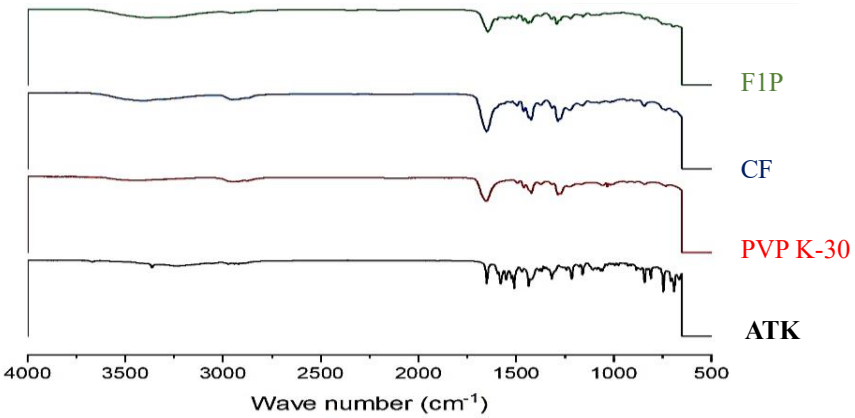
Gambar 3. Overlay Termogram DSC

Hasil termogram DSC pada (Gambar 3) memperlihatkan atorvastatin kalsium, polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30), campuran fisik, dan dispersi

e-ISSN : 2541-3554
p-ISSN : 2086-9827

padat 1:9. Hasil termogram polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) menunjukkan puncak endotermik yang melebar pada suhu 98,872 dengan entalpi 104,171 J/g. Berdasarkan pengamatan analisis termal terjadi penurunan titik lebur pada campuran fisik yaitu 95,801ºC dengan entalpi 88,08 J/g. Pada pembentukan dispersi padat metode penguapan pelarut menampilkan dua endoterm, endoterm pada suhu 101,122 dengan entalpi 232,507 J/g dan 174,212 dengan nilai entalpi 13,957 J/g terjadi penurunan titik lebur dari atorvastatin kalsium.

Titik lebur dispersi padat metode penguapan pelarut lebih tinggi dibandingkan campuran fisik hal ini disebabkan karena waktu pendinginan dispersi yang terlalu lama ± 7 hari (Jaramillo *et al.*, 2020). Dispersi padat yang tidak stabil secara termodinamika akan menyebabkan terjadi fase transisi kepadatan kristalin selama penyimpanan. Proses ini diawali dengan migrasi dari molekul obat melewati matriks yang kemudian mengalami nukleasi, dimana nukleasi merupakan langkah awal terjadinya kristalisasi (Drooge, 2006).



Gambar 4. Overlay Spektrum FTIR

Dari hasil analisis spektroskopi FTIR pada gambar 4. didapatkan puncak spektrum atorvastatin kalsium pada panjang gelombang 3667,7 cm-1 . Hal ini menunjukkan bahwa pada atorvastatin kalsium terdapat gugus N-H. Selain itu, spektrum FTIR atorvastatin kalsium juga memperlihatkan puncak pada bilangan gelombang 2971,5 cm-1, dan 1550,1 cm-1 yang menunjukan adanya gugus C-H dan gugus C=C pada atorvastatin kalsium. Setelah dilakukan pembentukan dispersi padat, terdapat puncak spektrum yang menunjukkan pergeseran, namun pergeseran ini masih berada dalam rentang bilangan gelombang seharusnya yang dapat dilihat pada (gambar 4).

Pada spektrum FTIR polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) pada gambar, juga terdapat gugus N-H yaitu pada luas wilayah 3445,25 $cm^{-1.}$ Pada bilangan gelombang 2949,57 dan 1558,2 menunjukan adanya ikatan C-H dan C=C. Serbuk campuran fisik dan dispersi padat masih memberikan serapan pada daerah yang diperlihatkan pada spektrum atorvastatin kalsium dan polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) dan juga masih ada kemiripan daerah sidik jari. Kemiripan dari masing-masing gelombang tersebut menandakan bahwa tidak ada interaksi kimia yang terjadi selama pembuatan dispersi padat. Sedikit pergeseran bilangan gelombang yang terjadi membuktikan adanya

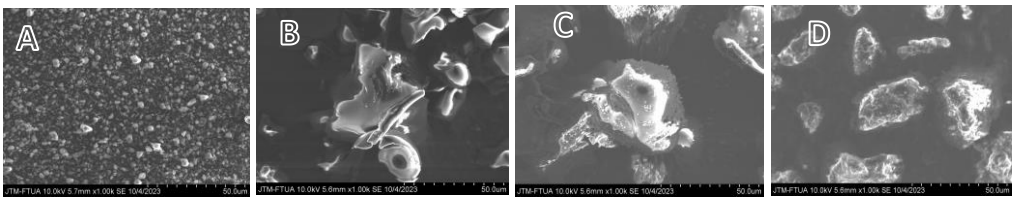
e-ISSN : 2541-3554
p-ISSN : 2086-9827

interaksi fisika antara atorvastatin kalsium dan polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) dan menyatakan bahwa tidak terbentuknya gugus fungsi baru. Bilangan gelombang masing-masing serapan dapat dilihat pada (tabel 3).

Tabel 3. Bilangan gelombang atorvastatin kalsium, polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30), campuran fisik, dispersi padat 1:9

Gugus Fungsi	Rentang bilangan gelombang (cm^{-1})	Bilangan Gelombang (cm^{-1})			
		ATK	PVP K-30	CF	F1P
N-H dan O-H	3750-3000	3667,74	3445,25	3408,01	3381,99
C-H	3000-2700	2971,51	2949,57	2951,49	2959,23
C=C	1750-1500	1550,18	1558,26	1529,44	1597,38

Berdasarkan analisis yang dilakukan, pada (gambar 5) dapat dilihat hasil SEM pada gambar A. Atorvastatin kalsium berbentuk partikel tidak teratur menandakan morfologi atorvastatin berbentuk amorf, hal ini sesuai dengan data literatur. Pada gambar B dan C. Hasil SEM polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) dan campuran fisik memperlihatkan kumpulan serbuk yang tidak beraturan pada permukaanya. Pada gambar D. Hasil SEM pada dispersi padat menunjukkan bahwa dispersi padat menampilkan kumpulan serbuk yang tidak beraturan, tetapi terlihat lebih kecil dan teratur dibandingkan dengan campuran fisik zat aktif. Hasil analisis SEM dispersi padat atorvastatin kalsium dan polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) juga menunjukkan dispersi yang homogen artinya atorvastatin telah terdispersi secara seragam dalam matriks pembawa dispersi padat yang dibuat dengan metode penguapan pelarut dengan perbandingan 1:9, dengan asumsi memperkuat hasil difraksi sinar-X menunjukkan struktur dispersi padat berbentuk amorf.



Gambar 5. Morfologi SEM pada perbesaran 1000x. A. atorvastatin kalsium, B.polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30), C. campuran fisik, D. dispersi padat ATC-PVP K-30.

KESIMPULAN

Dari data yang diperoleh pada penelitian yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa sistem dispersi padat metode penguapan pelarut atorvastatin kalsium dengan polivinilpirolidon K-30 (PVP-30) dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi. Berdasarkan hasil karakterisasi dengan analisis analisa *fourier transform infrared* (FTIR) dan *scanning electron microscopy* (SEM) menunjukkan bahwa terbentuknya dispersi padat amorf.

e-ISSN : 2541-3554
p-ISSN : 2086-9827

UCAPAN TERIMAKASIH

Penulis mengucapkan terimakasih kepada Fakultas Farmasi, Universitas Andalas yang telah menyediakan infrastruktur yang diperlukan untuk melaksanakan penelitian ini dengan sukses.

DAFTAR RUJUKAN

Ali, S.K. and Al-Khedairy, E.B.H. (2019) 'Solubility and dissolution enhancement of atorvastatin calcium using solid dispersion adsorbate technique', *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences*, 28(2), pp. 105–114.https://doi.org/10.31351/vol28iss2pp105-114.

Drooge, D. Van (2006) 'Chapter 1 Introduction : Production , stability , and dissolution of solid dispersions to improve the bioavailability of class II lipophilic drugs', *System*, pp. 6–42. Available at: http://dissertations.ub.rug.nl/FILES/faculties/science/2006/d.j.van.drooge/c1.pdf.

Ishtiaq, M. *et al.* (2022) 'Development of the Amorphous Solid Dispersion of Curcumin: A Rational Selection of Polymers for Enhanced Solubility and Dissolution', *Crystals*, 12(11). Available at: https://doi.org/10.3390/cryst12111606.

Jaramillo, W.A.G. *et al.* (2020) 'Experimental high-pressure phase equilibria of carbon dioxide/n-alkanes mixtures and model-parameters for solid-phase obtained from DSC thermograms', *Fluid Phase Equilibria*, 526. Available at: https://doi.org/10.1016/j.fluid.2020.112802.

Jensen, K.T. *et al.* (2016) 'Influence of variation in molar ratio on co-amorphous drug-amino acid systems', *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 107, pp. 32–39. https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2016.06.020.

Le Khanh, H.P. *et al.* (2023) 'Effect of Molecular Weight on the Dissolution Profiles of PEG Solid Dispersions Containing Ketoprofen', *Polymers*, 15(7). https://doi.org/10.3390/polym15071758.

Kwon, J. *et al.* (2019) 'Spray-dried amorphous solid dispersions of atorvastatin calcium for improved supersaturation and oral bioavailability', *Pharmaceutics*, 11(9). https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11090461.

Liu, J. *et al.* (2022) 'Preparation and Characterization of Aprepitant Solid Dispersion with HPMCAS-LF', *ACS Omega*, 7(44), pp. 39907–39912. Available at:https://doi.org/10.1021/acsomega.2c04021.

Matsuura, H. *et al.* (2022) 'Elucidating polymorphs of crystal structures with intensity-based hierarchical clustering analysis on multiple diffraction datasets', *bioRxiv*, p. 2022.09.13.507775. Available at:https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.09.13.507775v1%0Ahttps://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.09.13.507775v1.abstract.

Narasaiah VL, Jimidi B, Goli V, K.V. (2011) 'enhancement of dissolution rate of Atorvastatin Calcium Using Solid Dispersions by Dropping Method', *International Journal of PharmTech Research,* pp. 3(2): 652-659.

Patel, B.B. *et al.* (2015) 'Revealing facts behind spray dried solid dispersion technology used for solubility enhancement', *Saudi Pharmaceutical Journal*. King Saud University, pp. 352–365. Available at: https://doi.org/10.1016/j.jsps.2013.12.013.

Patel, R. V, Y. Ansari, G. and Bhangale, J.O. (2023) 'Development and Characterization of Solid Dispersion

e-ISSN : 2541-3554
p-ISSN : 2086-9827

of Rasagilline Mesylate for Improvement of Dissolution Rate Using Hydrophilic Carriers', *International Journal of Current Science Research and Review*, 06(06), pp. 3223–3239. Available at: https://doi.org/10.47191/ijcsrr/v6-i6-16.

Sadiarti, A.P., Ikasari, E.D. and W.S, A.A.H. (2022) 'Peningkatan Disolusi Nifedipin Dengan Pelarut Pvp K-30 Menggunakan Metode Dispersi Padat', *Jurnal Ilmu Farmasi dan Farmasi Klinik*, 19(1), p. 24. Available at: https://doi.org/10.31942/jiffk.v19i1.6680.

Sarker, M.S. *et al.* (2018)'Formulation Development and Evaluation of Atorvastatin Calcium Solid Dispersion in Streptozotocin Induced Diabetic Mice', *Pharmacology & Pharmacy*, 09(09), pp. 395–414. https://doi.org/10.4236/pp.2018.99030.

Schlueter, K. *et al.* (2020) 'Absence of a Crystal Direction Regime in which Sputtering Corresponds to Amorphous Material', *Physical Review Letters*, 125(22), p. 225502. Available at: https://doi.org/10.1103/PhysRevLett.125.225502.

Srinivas, M. and Singh, A. (2021) 'Enhancement of Solubility and Dissolution Rate of BCS Class-II Fluvoxamine Tablets using Solvent Evaporation Solid Dispersion Technique', *Journal of Pharmaceutical Research International*, 33, pp. 44–53. Available at: https://doi.org/10.9734/jpri/2021/v33i31b31689.

Thompson, S.A. *et al.* (2023) 'Pre-Processing a Polymer Blend into a Polymer Alloy by KinetiSol Enables Increased Ivacaftor Amorphous Solid Dispersion Drug Loading and Dissolution', *Biomedicines*, 11(5). Available at: https://doi.org/10.3390/biomedicines11051281.

Zaini, E. *et al.* (2017) 'Peningkatan Laju Disolusi Dispersi Padat Amorf Genistein dengan PVP K-30', *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 4(1), p. 67. Available at: https://doi.org/10.29208/jsfk.2017.4.1.197.

Zhang, D. *et al.* (2018) 'Processing impact on performance of solid dispersions', *Pharmaceutics*, 10(3), pp. 1–13. Available at:https://doi.org/10.3390/pharmaceutics10030142.