

ARTIKEL TINJAUAN: DISPERSI PADAT

Danintya Fairuz Trianggani, Sulistyaningsih

Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jalan Raya Bandung Sumedang KM 21 Jatinangor 45636
danintyafairuz@gmail.com

ABSTRAK

Kelarutan merupakan faktor yang penting dalam penghantaran obat secara oral. Untuk obat dengan kelarutan yang rendah tetapi permeabilitasnya tinggi, tahap penentu absorpsi obat ditentukan oleh proses disolusi. Sehingga, diperlukan suatu usaha untuk meningkatkan disolusi dengan meningkatkan kelarutannya sehingga mempercepat proses absorpsi dan onset kerja obat. Salah satu metode yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat adalah menggunakan metode dispersi padat yaitu produk solid yang umumnya terdiri dari obat hidrofobik dan matriks hidrofilik. Penggunaan metode dispersi padat yang tepat dapat meningkatkan kelarutan obat sehingga meningkatkan mutu produk. Sehingga, artikel ini berisi ulasan mengenai dispersi padat termasuk klasifikasi, keuntungan, kerugian, mekanisme pelepasan, dan metode pembuatan, serta metode evaluasi dari dispersi padat dengan tujuan agar penggunaan dispersi padat menjadi tepat dan dapat menjamin mutu produk obat tersebut.

Kata kunci : kelarutan, obat, dispersi padat

ABSTRACT

Solubility is an important factor in the drug delivery orally. For drugs with low solubility but high permeability, the rate limiting step in absorption is determined by a dissolution process. Thus, a necessary effort to improve the dissolution is by increasing solubility thus speeding up the process of absorption and onset of action of the drugs. One method that can be used to increase the solubility of drugs is using solid dispersion that is a solid product which generally consists of a hydrophobic drug and the hydrophilic matrix. Using solid dispersion appropriately can improve the solubility of drugs so that improve the quality of the product. So, this article contains a review of solid dispersions including classification, advantages, disadvantages, the release mechanism, manufacturing methods and evaluation methods of solid dispersions in order to use the right solid dispersion and can guarantee the quality of the drug product.

Keywords: *solubility, drug, solid dispersion*

Diserahkan: 8 Mei 2018, Diterima 23 Juni 2018

Pendahuluan

Biopharmaceutical Classification System (BCS) merupakan pengklasifikasian zat obat berdasarkan permeabilitas pada usus dan kelarutannya dengan air. BCS terbagi dalam 4 kelas, yaitu kelas I untuk kelarutan

dan permeabilitas tinggi, kelas II untuk kelarutan rendah tetapi permeabilitas tinggi, kelas III untuk kelarutan tinggi tetapi permeabilitas rendah, dan kelas IV untuk kelarutan dan permeabilitas rendah (Martin et

al., 2011). Untuk obat yang termasuk kedalam BCS kelas II, proses disolusi menjadi tahap penentu absorpsi obat (Sutriyo dkk., 2008). Sehingga diperlukan suatu usaha untuk meningkatkan disolusi yang dapat dilakukan dengan meningkatkan kelarutan obat untuk mempercepat proses absorpsi dan onset kerja obat.

Secara kuantitatif, kelarutan merupakan konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada suhu tertentu. Sedangkan secara kualitatif, kelarutan didefinisikan sebagai interaksi spontan dari dua atau lebih zat sehingga membentuk dispersi molekuler homogen. Kelarutan sangat dipengaruhi oleh sifat fisika dan kimia zat terlarut dan pelarut, serta faktor-faktor lain seperti suhu, tekanan, atau pH larutan (Martin et al., 2011). Beberapa metode dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan suatu obat dengan kelarutan yang rendah sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat tersebut (Lestari dan Zaelani, 2014). Beberapa metode tersebut adalah dengan memodifikasi secara kimia, kosolven, kompleksasi, solubilisasi misel, dan dispersi padat.

Menurut Chou & Riegelman (1971), dispersi padat merupakan produk solid yang terdiri paling sedikit dua komponen yang berbeda, yaitu matriks hidrofilik yang dapat berupa kristal atau amorf dan obat hidrofobik yang akan terdispersi secara molekuler pada partikel matriks baik amorf ataupun kristal

sehingga dapat meningkatkan kecepatan disolusi (Dhirendra et al., 2009). Dispersi padat juga merupakan metode yang prospektif karena mudah dalam persiapan, optimasi, dan reproduksibilitas pembuatannya (Saffoon et al., 2011).

Metode

Dalam review ini peneliti menggunakan sumber berupa data primer yang dikumpulkan oleh peneliti. Pencarian sumber data primer menggunakan sistem pencarian online melalui berbagai jurnal internasional maupun nasional. Sumber data primer didapat dari database elektronik seperti Elsevier Journal, Pubmed, Google Scholar, dan Research Gate.

Hasil

Dispersi padat merupakan produk yang terdiri paling sedikit dua komponen berbeda yaitu bahan aktif hidrofobik dan matriks hidrofilik dimana bahan aktif akan berubah menjadi kristalin, terlarut, atau amorf (Chiou & Riegelman, 1971). Penggunaan dispersi padat ini dapat membantu meningkatkan absorpsi dari obat yang sukar larut dalam air. Selain itu juga dapat meningkatkan kecepatan disolusi dengan mengubut bentuk obat menjadi amorf (Agoes, 2012). Secara garis besar, tahapan yang terjadi antara obat dan polimer pada dispersi padat yaitu (Margaret, 2008):

- a. Obat dan polimer berubah bentuk dari padat menjadi cair.
- b. Semua komponen bercampur dalam fase cair.
- c. Larutan campuran berubah menjadi padat melalui proses pembekuan, penghilangan pelarut, dan kondensasi

Klasifikasi Dispersi Padat

Dispersi padat dapat terbagi dalam 6 tipe, yaitu campuran eutektik sederhana, larutan padat, larutan dan suspensi gelas, endapan amorf dalam pembawa kristal, gabungan senyawa atau bentuk kompleks, dan kombinasi dari kelima tipe sebelumnya (Singh et al., 2011).

1. Campuran Eutektik Sederhana

Campuran eutektik sederhana dilakukan melalui proses pemadatan dengan cepat antara dua senyawa yang dileburkan. Campuran ini secara termodinamika mirip dengan campuran fisik komponen-komponen kristalnya. Sehingga, pola difraksi sinar X merupakan penjumlahan dari kedua komponennya (Kumar dan Singh, 2013).

2. Larutan Padat

Larutan padat merupakan dua komponen kristal yang berada dalam satu fase homogen. Ukuran dari partikel obat dapat berkurang sampai tingkat molekular sehingga kecepatan disolusi dari larutan padat lebih tinggi jika dibandingkan

dengan campuran eutektik sederhana (Kumar dan Singh, 2013).

3. Larutan dan Suspensi Gelas

Larutan gelas merupakan keadaan dimana solut terlarut dalam sistem gelas yang homogen. Suspensi gelas sendiri adalah campuran antara partikel yang mengendap dan tersuspensi dalam sistem gelas. Contoh dari pembawa yang dapat membentuk larutan dan suspensi gelas adalah asam sitrat, dekstrosa, sukrosa, dan galaktosa (Kumar dan Singh, 2013).

4. Endapan amorf dalam Pembawa Kristal

Endapan amorf dalam pembawa kristalin merupakan obat yang awalnya berbentuk kristalin, tetapi pada pembawa kristalin mengendap dalam bentuk amorf. Hal ini terjadi karena obat tersebut memiliki kecenderungan mengendap lebih cepat dalam bentuk amorf jika terdapat pembawa (Kumar dan Singh, 2013).

5. Gabungan Senyawa atau Bentuk Kompleks

Gabungan senyawa atau bentuk kompleks ditandai dengan adanya kompleksasi dari dua komponen selama pembuatan dispersi padat. Yang mempengaruhi dalam pembentukan kompleks adalah kelarutan, disosiasi konstan, dan tingkat penyerapan instrinsik kompleks (Kumar dan Singh, 2013).

6. Kombinasi dari kelima tipe sebelumnya

Tipe dispersi padat yang termasuk kategori kombinasi adalah jika merupakan gabungan dari dua atau lebih dari lima tipe sebelumnya.

Pemilihan Pembawa

Pembawa memiliki pengaruh besar terhadap karakteristik disolusi dari dispersi obat. Kriteria yang harus dipenuhi agar dapat meningkatkan disolusi obat adalah (Tiwari et al., 2009):

- a. Mudah larut dalam air dengan sifat disolusi yaitu intrinsik cepat.
- b. Nontoksik dan inert secara farmakologi
- c. Stabil pada panas dengan suhu peleburan rendah
- d. Larut pada berbagai macam pelarut
- e. Kompatibel dengan obat dan ikatan kompleks yang terbentuk dengan obat tidak kuat.
- f. Mampu meningkatkan daya kelarutan air pada obat.

Dispersi padat dapat diklasifikasikan berdasarkan penggunaan basis pembawanya, yaitu (Kumari et al., 2013):

1. Generasi Pertama, dimana dibuat menggunakan pembawa pertama yang digunakan dalam dispersi padat yaitu pembawa kristal seperti urea dan gula.
2. Generasi Kedua, dimana dibuat menggunakan pembawa amorf seperti polimer dan bukan pembawa kristal. Polimer yang dapat digunakan adalah

polimer alami seperti HPMC, etil selulosa, dan hidroksipropilselulosa atau dengan polimer sintetis seperti PVP, PEG, dan polymethacrylates.

3. Generasi Ketiga, dimana dibuat menggunakan pembawa yang memiliki sifat pengemulsi sendiri seperti penggunaan surfaktan inulin, compritol 888 ATO, atau poloxamer 407.

Keuntungan Dispersi Padat

Dispersi padat banyak digunakan dengan tujuan untuk mengurangi ukuran partikel, meningkatkan pembasahan, mengurangi struktur kristal obat dalam bentuk amorf, meningkatkan porositas obat, meningkatkan kelarutan obat, menutupi rasa obat, menstabilkan obat yang tidak stabil, dan mempersiapkan tablet oral dengan disintegrasi yang cepat. Keuntungan dari penggunaan dispersi padat adalah (Pankaj dan Prakash, 2013):

1. Ukuran Partikel Berkurang

Dispersi padat merupakan cara untuk mengurangi ukuran partikel dimana obat akan terdispersi secara molekular dalam medium disolusi. Ukuran partikel yang berkurang akan menyebabkan tingginya luas permukaan, sehingga laju disolusi meningkat dan dapat meningkatkan bioavailabilitas obat.

2. Peningkatan Kemampuan Obat Terbasahi

Selama pembuatan dispersi padat, kemampuan obat untuk terbasahi juga akan meningkat sehingga akan meningkatkan kelarutan obat. Bahan pembawa dapat meningkatkan pembasahan dari partikel obat sehingga dapat mempengaruhi profil disolusi obat.

3. Obat dalam Bentuk Amorf

Penggunaan dispersi padat dapat menurunkan kristalinitas suatu obat dimana obat kristal yang sukar larut, kelarutannya cenderung meningkat ketika dalam keadaan amorf. Hal ini disebabkan karena tidak ada energi yang dibutuhkan untuk memecah kristal obat selama proses disolusi sehingga peningkatan pelepasan obat dapat dicapai dengan penggunaan obat dalam bentuk amorf.

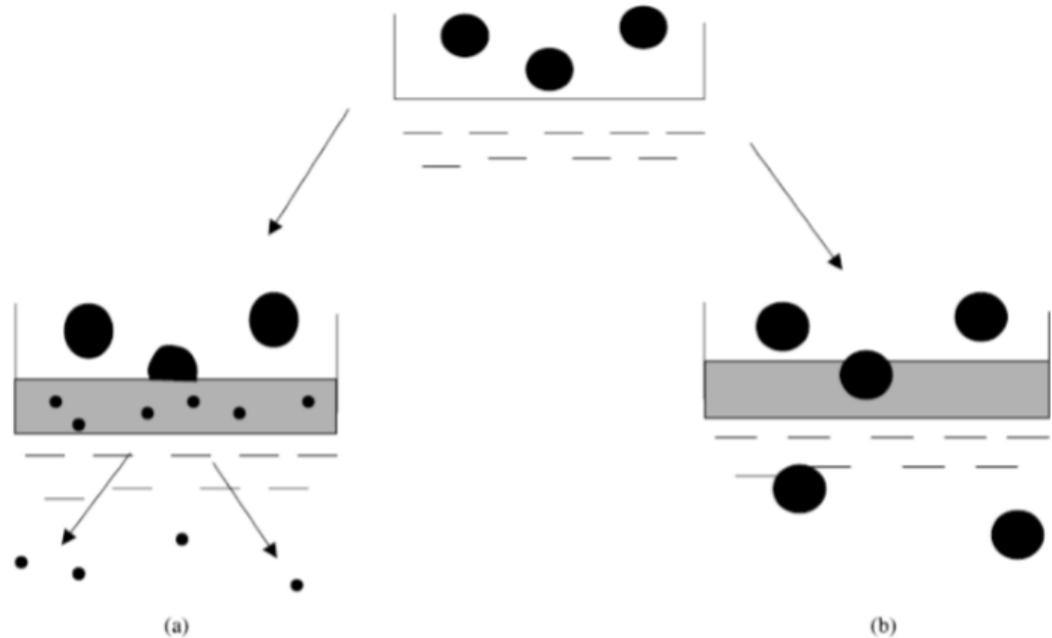
4. Porositas Lebih Tinggi

Dispersi padat dapat menghasilkan partikel dengan porositas lebih tinggi tergantung pada sifat pembawanya. Porositas pada partikel yang dihasilkan akan meningkat sehingga juga akan mempercepat pelepasan obat.

Kerugian Dispersi Padat

Kelemahan utama dari penggunaan dispersi padat adalah ketidakstabilannya. Beberapa kerugian yang menjadi pertimbangan dalam pemilihan penggunaan dispersi padat adalah (Sridhar dkk., 2013):

1. Penggunaan tidak secara luas pada produk komersial karena pada proses penyimpanan memungkinkan terjadinya kristalisasi akibat pengaruh suhu dan kelembapan. Menurut Tian, *et al* (2014), dispersi padat yang disimpan pada suhu ruang ($\pm 25^{\circ}\text{C}$) pada waktu lebih dari 2 bulan dapat menyebabkan terjadinya proses penuaan fisik (*physical aging process*). Pada proses ini, obat cenderung mengalami aglomerasi untuk mengurangi luas permukaan total. Meningkatnya ukuran molekul obat dapat menjadi penyebab menurunnya laju disolusi (Florence dan Attwood, 2006).
2. Sebagian besar polimer yang digunakan menyerap kelembapan, sehingga terjadi pemisahan fasa dan perubahan bentuk dari amorf menjadi kristal. Hal ini berdampak pada penurunan kelarutan dan laju disolusi.
3. Memiliki beberapa keterbatasan seperti mahal, tidak stabil, dan sulit digabungkan dengan formulasi sediaan obat.



Gambar 1. Mekanisme Pelepasan Obat dari Sistem Dispersi Padat (Craig, 2002)
Keterangan : (a) carrier-controlled dissolution dimana obat larut ke lapisan difusi polimer sebelum dilepas dan (b) drug-controlled dissolution dimana obat dilepas secara utuh ke medium pelarut. Lingkaran besar adalah obat yang belum terlarut, lingkaran kecil adalah obat yang terlarut secara parsial, lapisan abu-abu adalah lapisan difusi polimer dan garis putus-putus adalah medium pelarut.

Mekanisme Pelepasan Dispersi Padat

Mekanisme pelepasan obat dari polimer pada dispersi padat tergantung pada kelarutan obat dalam lapisan difusi polimer yang nantinya juga akan mempengaruhi laju disolusi obat tersebut. Terdapat dua mekanisme pelepasan obat pada dispersi padat yaitu *carrier controlled dissolution* dan *drug controlled dissolution*. Pada pelepasan dengan mekanisme *carrier controlled dissolution*, laju disolusi bergantung pada polimer pembawa dimana obat yang larut dengan cepat pada lapisan difusi polimer,

ukuran partikelnya akan menurun karena terdispersi secara molekular dalam lapisan difusi polimer dan akan terlepas ke medium pelarut (Craig, 2002).

Sedangkan pada pelepasan dengan mekanisme *drug controlled dissolution*, laju disolusi tergantung dari obat itu sendiri dimana obat larut dengan lambat pada lapisan difusi polimer sehingga terlepas ke medium pelarut dalam bentuk partikel padat. Tetapi pelepasan obat pada mekanisme *drug controlled dissolution* tetap dapat meningkatkan disolusi obat jika

dibandingkan obat konvensional karena luas permukaan yang lebih tinggi, penurunan aglomerasi, dan peningkatan pembasahan. Namun pelepasan dengan mekanisme *carried controlled dissolution* dapat meningkatkan laju disolusi yang lebih baik jika dibandingkan dengan mekanisme *drug controlled release* (Craig, 2002). Skema pelepasan obat pada sistem dispersi padat ditunjukkan pada gambar 1.

Metode Pembuatan Dispersi Padat

Pembuatan dispersi padat dapat dilakukan dengan menggunakan 3 metode yaitu metode *solvent evaporation*, metode *melting*, dan metode campuran.

1. Metode *Solvent Evaporation*

Cara pembuatan dengan metode *solvent evaporation* dilakukan dengan melarutkan obat dan pembawa dalam pelarut organik. Setelah terdisolusi, pelarut diuapkan dengan cara pengeringan. Pengeringan yang banyak digunakan dalam metode ini adalah pengeringan dengan vakum, *spray dring*, dan *freeze drying*. Keuntungan dari metode ini adalah dapat mencegah peruraian bahan obat ataupun pembawa karena penguapan dilakukan pada suhu yang rendah. Sedangkan kerugian dari metode ini adalah tidak ekonomis, pelarut sulit menguap secara sempurna, dan adanya pengaruh pelarut terhadap

kestabilan kimia obat sehingga sulit dihasilkan bentuk kristal (Marison, 2015).

2. Metode *Melting*

Cara pembuatan dengan metode *melting* dilakukan dengan menimbang masing-masing obat dan pembawa, kemudian dicampur menggunakan mortir dan stamper. Campuran dipanaskan langsung hingga melebur dan membentuk dispersi yang homogen. Leburan dispersi ini kemudian didinginkan hingga memadat untuk mendapatkan massa yang beku. Massa padat yang terbentuk ditumbuk dan diayak (Kumari et al., 2013). Keuntungan dari metode ini adalah sederhana dan ekonomis. Tetapi kerugiannya yaitu tidak cocok digunakan untuk bahan-bahan yang tidak tahan terhadap pemanasan (Marison, 2015).

3. Metode Campuran

Metode campuran merupakan campuran metode *solvent evaporation* dan metode *melting*. Cara pembuatannya yaitu obat ditimbang dan dilarutkan dalam pelarut organik yang sesuai. Kemudian larutan dimasukkan ke dalam lelehan pembawa dengan menuangkan ke dalamnya. Campuran ini didinginkan dan dikeringkan hingga membentuk massa padat. Lalu massa padat dihancurkan, ditumbuk, dan diayak (Kumari et al., 2013). Keuntungan metode ini adalah dapat digunakan untuk obat yang

termolabil dengan titik lebur tinggi. Tetapi kerugiannya yaitu hanya dapat digunakan untuk obat dengan dosis terapeutik dibawah 50 mg (Marison, 2015).

Metode Evaluasi Dispersi Padat

Evaluasi dispersi padat dapat dilakukan dengan berbagai macam metode yaitu analisis termal, difraksi sinar X, spektroskopi, mikroskopi, disolusi, dan kromatografi (Lestari dan Zaelani, 2014).

1. Analisis Termal

Analisis termal merupakan metode yang sangat umum digunakan untuk mengetahui interaksi fisikokimia dari komponen-komponen dalam sistem. Beberapa metode yang dapat digunakan dalam analisis termal adalah metode kurva pendingin, metode lebur cair, metode termomikroskopik, DTA (*Differential Thermal Analysis*), DSC (*Differential Scanning Calorimeter*), dan metode daerah peleburan. Metode kurva pendingin digunakan untuk sampel yang tidak stabil terhadap pemanasan untuk pembuatan diagram fase. Metode lebur cair digunakan untuk membedakan sistem larutan padat dan eutektik sederhana. Metode termomikroskopik digunakan untuk mengamati bentuk diagram fase menggunakan mikroskop polarisasi. DTA digunakan untuk mempelajari

kesetimbangan fase sampel murni atau campuran. Sedangkan metode daerah peleburan digunakan dalam pembuatan diagram fase untuk penentuan komposisi eutektik dan kelarutan padat-padat (Lestasi dan Zaelani, 2014).

2. Difraksi Sinar X

Difraksi sinar X merupakan metode yang umum digunakan untuk mengetahui adanya interaksi antara komponen padat. Interaksi tersebut dapat dilihat dari adanya fase amorf yang terbentuk akibat interaksi komponen-komponen tersebut (Nurhadijah dkk., 2015). Cara kerja dari analisis ini yaitu bahan yang akan dianalisis digerus sampai halus yang kemudian dipreparasi lebih lanjut menjadi lebih padat dalam suatu holder yang akan diletakkan pada alat uji dan diradiasi menggunakan sinar X. Data hasil penyinaran sinar X berupa spektrum difraksi sinar X yang akan terdeteksi dan tercatat dalam bentuk grafik peak intensitas, kemudian akan dianalisis antara bidang kisi kristalnya (Anwar, 2015).

3. Spektroskopi

Metode ini terdiri dari spektroskopi ultraviolet dan inframerah. Pada spektroskopi ultraviolet, adanya kompleks baru atau interaksi antara zat aktif dan pembawa dalam larutan ditandai dengan bergesernya lamda/panjang

gelombang maksimum. Sedangkan pada spektroskopi inframerah, adanya kompleks baru atau interaksi antara zat aktif dan pembawa dalam larutan ditandai dengan pergeseran puncak serapan atau terbentuknya serapan yang baru (Lestari dan Zaelani, 2014).

4. Mikroskopi

Metode mikroskopi digunakan untuk mempelajari polimorfisme dan morfologi dari dispersi padat baik dari ukuran ataupun bentuk kristal (Lestari dan Zaelani, 2014).

5. Disolusi

Metode disolusi digunakan untuk menguji dispersi padat jika dibandingkan dengan campuran fisik komponennya (Lestari dan Zaelani, 2014). Uji disolusi dilakukan dengan tujuan untuk mengukur laju pelepasan obat dari bentuk sediaan tertentu secara *in vitro* (Lachman et al., 1987). Disolusi adalah proses dimana zat obat padat terlarut dalam pelarut. Laju disolusi obat dengan kelarutan yang rendah sering mengontrol tingkat penyerapan sistemik dari obat tersebut. Sehingga, uji disolusi dapat digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas obat (Shargel et al., 2004).

6. Kromatografi

Metode kromatografi digunakan untuk menentukan adanya interaksi antar komponen dispersi padat seperti

pembentukan kompleks dan mengamati adanya penguraian akibat pembuatan dispersi padat (Lestari dan Zaelani, 2014).

DAFTAR PUSTAKA

- Martin, A., Sinko, P. dan Singh, Y., 2011. *Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 6th ed, Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia.
- Sutriyo, Rachmat H. dan Rosalina, M., 2008. Pengembangan Sediaan dengan Pelepasan dimodifikasi mengandung Furosemid sebagai Model Zat Aktif menggunakan Sistem Mukoadhesif. *Majalah Ilmu Kefarmasian*, Vol. V, No. 1, April, 01 – 08.
- Lestari, N. dan Zaelani, D., 2014. *Kajian Pustaka Peningkatan Kelarutan Obat Sukar Larut dalam Air dengan Dispersi Padat*, Penerbit ITFB, Bandung.
- Dhirendra, K., Lewis, S., Udupa, N. dan Atin, K. 2009. Solid Dispersions: A Review. *Pak. J. Pharm. Sci.* 22(2):234-246.
- 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.
- Kumari, R., Chandel, P. dan Kapoor, A. 2013. Paramount Role of Solid Dispersion in Enhancement of Solubility. *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences*. 3(1):78-89.
- Pankaj, S. dan Prakash, J. 2013. Solid Dispersion: An Overview. *International Journal of*

- Pharmaceutical Research and Bio-Science*. 2(3): 114-43.
- Craig, D., 2002. The Mechanisms of Drug Release from Solid Dispersions in Water-Soluble Polymers. *International Journal of Pharmaceutics*, 231, pp.131-44.
- Marison, E., 2015. *Pengaruh Formulasi Dispersi Padat Terhadap Peningkatan Disolusi Tablet Meloksikam dengan Menggunakan Manitol Sebagai Polimer Hidrofilik*. Tugas Akhir. Tidak diterbitkan, Program Studi Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya, Malang.
- Anwar, S., 2015. *Pemanfaatan Serat Batang Pohon Pisang dalam Sintesis Material Hibrida Berbasis Geopolimer Abu Layang Batubara*. Tugas Akhir. Tidak diterbitkan, Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam Universitas Negeri Semarang, Semarang.
- Lachman, L., Lieberman, H. dan Kanig, J., 1987. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*, Varghese Publishing House, Dadar Bombay.
- Shargel, L., Wu-Pong, S. dan Yu, A., 2004. *Applied Biopharmaceutics and Pharmacokinetics*, 5th ed, McGraw Hill, Boston.
- Sridhar I., Doshi A., Joshi B., Wankhede., and Doshi J., 2013. Solid Dispersions: an Approach to Enhance Solubility of Poorly Water Soluble Drug, *Journal of Scientific and Innovative Research*, 2(3): 685-694
- Nurhadijah G., Darusman F., dan Priani S.E., 2015. Peningkatan Kelarutan dan Laju Disolusi Glimepirid dengan Teknik Dispersi Padat Menggunakan Polimer PVP K-30, *Prosiding Penelitian Sivitas Akademika Unisba*, p.316-322
- Chiou W.L. dan Riegelman S., 1971. Pharmaceutical Applications of Solid Dispersion Systems. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 60(9):1281-302
- Agoes G., 2012. *Sediaan Farmasi Padat 6*, Intitut Teknologi Bandung, Bandung, p.46-176.
- Margaret. 2008. Peningkatan Kelarutan Ibuprofen Dengan Metode Dispersi Padat Menggunakan Polietilenglikol 6000. Depok : FMIPA Universitas Indonesia
- Kumar, P., Singh, C. (2013). A Study on Solubility Enhancement Methods for Poorly Water Soluble Drugs. *American Journal of Pharmacological Sciences*, 1(4), 67-73.
- Tiwari, R., Tiwari, G., Srivastava, B., & Rai, A.K. (2009). Solid Dispersions : An Overview To Modify Bioavailability Of Poorly Water Soluble Drugs. *International Journal of PharmTech Research*, 1(4), 1338-1349.
- Tian, B. et al., 2014. A Comparison of the Effect of Temperature and Moisture on the Solid Dispersions: Aging and Crystallization. *International Journal of Pharmaceutics*, pp.1-8.
- Florence, A. & Attwood, D., 2006. *Physicochemical Principles of Pharmacy Fourth Edition*. London: Pharmaceutical Press.