

PENINGKATAN DISOLUSI NIFEDIPIN DENGAN PELARUT PVP K-30 MENGGUNAKAN METODE DISPERSI PADAT

Asri Prahmanita Sadiarti, Endang Diyah Ikasari*, A. Ariani Hesti W.S

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi "Yayasan Pharmasi" Semarang
Jl. Letjen Sarwo Edi Wibowo Km. 1 Plamongsari Semarang

*Email: endangdiyahikasari@gmail.com

Received:12-05-2022

Accepted:21-06-2022

Published:30-06-2022

INTISARI

Nifedipin merupakan antihipertensi yang termasuk dalam golongan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II dengan sifat sukar larut di dalam air, sehingga menyebabkan bioavailabilitasnya rendah. Salah satu teknik yang dapat digunakan untuk meningkatkan disolusi yaitu dengan teknik dispersi padat. Teknik ini dipilih karena dapat memperbaiki kekurangan dari teknik dispersi padat yang lain. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh konsentrasi PVP K-30 terhadap karakteristik fisik, laju disolusi dispersi padat, dan interaksi yang terjadi antara nifedipin dengan PVP K-30. Metode pembuatan dispersi padat yaitu dengan teknik dispersi pelarutan. Tiga formula F I – F III merupakan dispersi padat dan tiga formula F IV–F VI merupakan campuran fisik. Formula yang digunakan yaitu dengan perbandingan nifedipin: PVP K-30 F I (10% : 90%), F II (20% : 80%), F III (30% : 70%), F IV (10% : 90%), F V (20% : 80%), F VI (30% : 70%), dan sebagai kontrol digunakan nifedipin murni. Pengujian yang dilakukan meliputi uji organoleptis, kecepatan alir, kelembaban granul, titik leleh, uji disolusi, dan analisis FT-IR. Parameter uji disolusi yang digunakan yaitu persen terdisolusi pada menit ke-20. Data yang diperoleh kemudian dianalisis dengan uji non-parametrik *Kruskal-Wallis* dan *Mann-Whitney* dengan taraf kepercayaan 95%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa dispersi padat berbentuk granul, berwarna kuning, dan mempunyai sifat *free flowing*. Hasil uji persen terdisolusi pada menit ke-20 F I, F II, F III, F IV, F V, F VI, dan kontrol secara berturut-turut adalah 89,48%; 51,75%; 22,58%; 12,88%; 24,07%; 26,34%; 24,95%. Hasil tersebut memperlihatkan bahwa F I mempunyai persen terdisolusi yang paling tinggi. Hasil spektra FT-IR menunjukkan tidak terjadi interaksi antara nifedipin dengan PVP K-30.

Kata kunci: disolusi, dispersi padat, nifedipin, PVP K-30

ABSTRACT

Nifedipine is an anti-hypertensive included in the Biopharmaceutics Classification System (BCS) class II to its nature of being poorly soluble in water, resulting in low bioavailability. One technique that can be used to improve the solubility of the dispersion technique. This research aimed to determine the effect of the concentration of PVP K-30 on physical characteristics, the dissolution rate of solid dispersions, and the interactions that occur between nifedipine with PVP K-30. The method of manufacturing solid dispersion is a melting-solvent method. FI - F III is a solid dispersion and F IV-VI F is a physical mixture. Formula used is the ratio of nifedipine: PVP K-30 FI (10%: 90%), F II (20%: 80%), F III (30%: 70%), F IV (10%: 90%), FV (20%: 80%), F VI (30%: 70%), and used as a control of pure nifedipine. Testing was conducted on the organoleptic test, flow rate, moisture content, melting point, dissolution testing, and FT-IR analysis. Dissolution test parameters used C (20). The data was obtained and analyzed by non-parametric test Kruskal-Wallis and Mann-Whitney with a level of 95%. The results showed that solid dispersions are

granulated, yellow, and have a free-flowing nature. Test results C (20) FI, F II, F III, F IV, FV, F VI, and controls respectively were 89,48%; 51,75%; 22,58%; 12,88%; 24,07%; 26,34%; 24,95%. The results showed that the FI has the highest dissolved. Results of FT-IR spectra showed no interaction between nifedipine with PVP K-30.

Keywords: dissolution, nifedipine, PVP K-30, solid dispersion

Nama : Endang Diyah Ikasari
Institusi : Stifar Yayasan Pharmasi Semarang
Alamat institusi : Jl. Letjen Sarwo Edi Wibowo Km 1 Plamongansari Semarang
E-mail : endangdiyahikasari@gmail.com

PENDAHULUAN

Nifedipin merupakan salah satu obat yang termasuk dalam *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II (Cai dkk., 2011) dengan sifat sukar larut di dalam air (Iqbal dan Chan, 2015), sehingga menyebabkan bioavailabilitas obat menjadi rendah karena absorpsi obat secara oral menjadi rendah dan efek yang dihasilkan menjadi tidak maksimal (Vasanthavada dkk., 2005). Obat yang memiliki bioavailabilitas rendah perlu dilakukan modifikasi formula (Ojarinta dkk., 2017) agar bioavailabilitas dari obat tersebut meningkat (Vasconcelos dkk., 2007). Bioavailabilitas obat yang meningkat dapat menambah kadar obat di dalam plasma sehingga efek yang dihasilkan dapat maksimal (Leuner dan Dressman, 2000). Salah satu cara untuk meningkatkan bioavailabilitas dari obat yaitu dengan meningkatkan disolusi dari bahan obat tersebut (Philo dkk., 2013) yaitu dengan membuat sistem dispersi padat (Haware dkk., 2019) obat yang sukar larut dalam pembawa polimer (Craig, 2002). Metode pembuatannya antara lain dengan pelarutan, peleburan, dan kombinasi peleburan-pelarutan (*melting-solvent method* (He dan Ho, 2015) yaitu dengan melarutkan larutan bahan obat pada leburan pembawa pada suhu kurang dari 70^oC. Dispersi padat dapat meningkatkan disolusi (Weerapol dkk., 2017) dengan peningkatan kelarutan obat-polimer, pembersihan partikel dan porositas partikel (Friedrich dkk., 2005).

Salah satu polimer yang digunakan dalam pembuatan dispersi padat yaitu polivinilpirolidon (PVP) (Marsac dkk., 2006). PVP merupakan pembawa inert yang larut dalam air dan telah banyak digunakan sebagai pembawa dalam dispersi padat (Marsac dkk., 2008). Berdasarkan penelitian Sutriyo dkk., (2005) PVP K-30 dapat digunakan sebagai pembawa polimer pada sistem dispersi padat (Lenz dkk., 2017) yang dapat meningkatkan disolusi dari bahan obat furosemid. Syukri dan Eka (2007) juga menjelaskan bahwa PVP K-30 dapat meningkatkan kelarutan dari prednison dan menurut Yerry (2010) PVP K-30 dapat meningkatkan laju disolusi dari ketoprofen sehingga bioavailabilitas bahan obat menjadi meningkat.

Srinarong dkk., (2009) juga menjelaskan bahwa nifedipin dapat ditingkatkan kelarutannya menggunakan PVP K-30 dengan metode liofilisasi. Berdasarkan beberapa penelitian tersebut maka perlu diteliti lebih lanjut jika nifedipin ditingkatkan kelarutannya menggunakan pembawa polimer PVP K-30 dengan metode dispersi padat. Berdasarkan hal tersebut, diharapkan dapat meningkatkan laju disolusi obat yang sukar larut dalam air menggunakan metode dispersi padat dengan PVP K-30, sehingga dapat meningkatkan efek terapi.

METODE PENELITIAN

Alat yang digunakan neraca analitik (Pacisa), *lumpang* dan *stamper*, neraca digital (Ohaus), penangas air, ayakan no 40 dan 60, mikroskop mikromiretik (XSZ-107BN), alat uji kecepatan alir, alat uji titik leleh (Melt-Temp), pH meter (Hanna Instrumen), *moisture meter* (G-Won Hitech Co.LTD, RRC), *dissolution tester* tipe I *rotating basket* (Electrolab TDT-08L), spektrofotometer UV-Vis mini 1240 (Shimadzu), spektrofotometer FT-IR (IR-Prestigo 21), kuvet, dan alat-alat gelas (pyrex). Bahan yang digunakan nifedipin (*Pharmaceutical grade*), PVP K-30 (*pharmaceutical grade*), etanol 96% (*technical grade*), HCl pH 1,2 (*analysis grade*), dan metanol (*analysis grade*).

Teknik pembuatan dispersi padat menggunakan metode pelarutan yang dibuat dengan cara masing-masing bahan yaitu nifedipin dan PVP K-30 dilarutkan dalam etanol 96% kemudian kedua larutan tersebut dicampur hingga homogen dan diuapkan sampai didapatkan massa yang kering dan diayak menggunakan ayakan 40/60 sehingga diperoleh hasil dispersi padat (Sutriyo, dkk., 2005). Campuran fisik dibuat dengan cara mencampurkan nifedipin dan PVP K-30 secara fisik dan digerus sampai homogen di dalam *lumpang*. Hasil dispersi padat dan campuran fisik kemudian diuji karakteristik fisik (organoleptis, kecepatan alir, kelembaban granul, titik leleh,), penetapan kadar, uji disolusi, dan analisis FT-IR. Formula penelitian dapat dilihat pada Tabel I.

Karakteristik granul diuji organoleptis meliputi bentuk dan warna. Kecepatan alir diuji dengan mengambil 100 gram granul dimasukkan ke dalam corong yang ditutup pada ujungnya, lalu dibuka pelan-pelan. Waktu dihitung mulai tutup dibuka sampai seluruh granul mengalir, kemudian dihitung kecepatan alirnya. Pengujian kandungan lembab granul dilakukan dengan menimbang dispersi padat sejumlah 5 gram, diletakkan di atas wadah pada alat *moisture meter*. Suhu diatur sampai 70°C, kemudian ditunggu selama 15 menit. Persyaratan kandungan lembab granul adalah 2 - 5 %. Uji titik leleh dilakukan dengan menimbang dispersi padat dimasukkan ke dalam pipa kapiler hingga setinggi ± 3 mm, kemudian dimasukkan dalam alat Melt-Temp dan diamati suhunya pada saat sampel mulai meleleh.

Tabel I. Formula sistem dispersi berdasarkan metode pembuatan dengan komposisi *drug load* (Nifedipin) dan PVP K-30

Formula	Metode Pembuatan	<i>Drug load</i> (Nifedipin) (%)	PVP K-30 (%)
F I	Dispersi Padat	10	90
F II	Dispersi Padat	20	80
F III	Dispersi Padat	30	70
F IV	Campuran Fisik	10	90
F V	Campuran Fisik	20	80
F VI	Campuran Fisik	30	70

HASIL DAN PEMBAHASAN

Uji karakteristik fisik dilakukan terhadap formula dispersi padat, campuran fisik, dan serbuk nifedipin diperoleh data seperti pada Tabel II.

Berdasarkan Tabel II diperoleh data bahwa terdapat perbedaan pada F I, F II, dan F III menghasilkan granul dengan intensitas warna kuning yang semakin tua karena jumlah nifedipin yang terkandung di dalamnya semakin banyak sehingga menyebabkan warna kuning yang semakin tua. Dispersi padat yang terbentuk berupa granul dapat mengalir dengan baik, namun campuran fisik yang didapat berupa serbuk tidak mampu mengalir. Terbentuknya granul pada sistem dispersi padat dipengaruhi oleh proses kristalisasi saat penguapan pelarut. Peningkatan *drug load* menyebabkan penurunan jumlah PVP K-30 dalam formula, sehingga kecenderungan granul untuk menjadi lembab semakin kecil dan granul dapat mengalir dengan baik (Stanifort, 2002).

Hasil Tabel II, menunjukkan bahwa terdapat perbedaan titik leleh antara kontrol dan semua formula. Semakin tinggi titik leleh suatu zat maka gaya tarik-menarik antar molekul semakin kuat (Firdaus, 2011). Semua sampel yaitu nifedipin, dispersi padat nifedipin, dan campuran fisik nifedipin-PVP K-30 dievaluasi titik lelehnya. Penurunan titik lebur membuktikan bahwa seluruh kristal nifedipin yang dibuat dispersi padat sudah terdistribusi dalam bentuk amorf (Cai dkk., 2011).

Tabel II. Karakteristik sistem dispersi padat dan campuran fisik nifedipin

Formula	Organoleptis	Uji Karakteristik		
		Kecepatan alir (gram/detik)	Kelembaban granul (%)	Titik leleh (°C)
F I	Granul, kuning, <i>free flowing</i>	20,69 ± 0,30	6,37 ± 0,08	113,33 ± 3,06**
F II	Granul, kuning, <i>free flowing</i>	21,70 ± 0,43	4,70 ± 0,11	138 ± 2**
F III	Granul, kuning, <i>free flowing</i>	22,80 ± 0,28	3,90 ± 0,11	155,33 ± 3,06**
F IV	Serbuk berwarna kuning	15,70 ± 0,09	7,10 ± 0,11	165,33 ± 1,15**
F V	Serbuk berwarna kuning	Tidak mengalir	6,13 ± 0,10	171,33 ± 2,31**
F VI	Serbuk berwarna kuning	Tidak mengalir	5,30 ± 0,11	183,33 ± 1,15**
Kontrol	Serbuk halus, ringan, berwarna kuning	Tidak mengalir	0	177,67 ± 0,58**

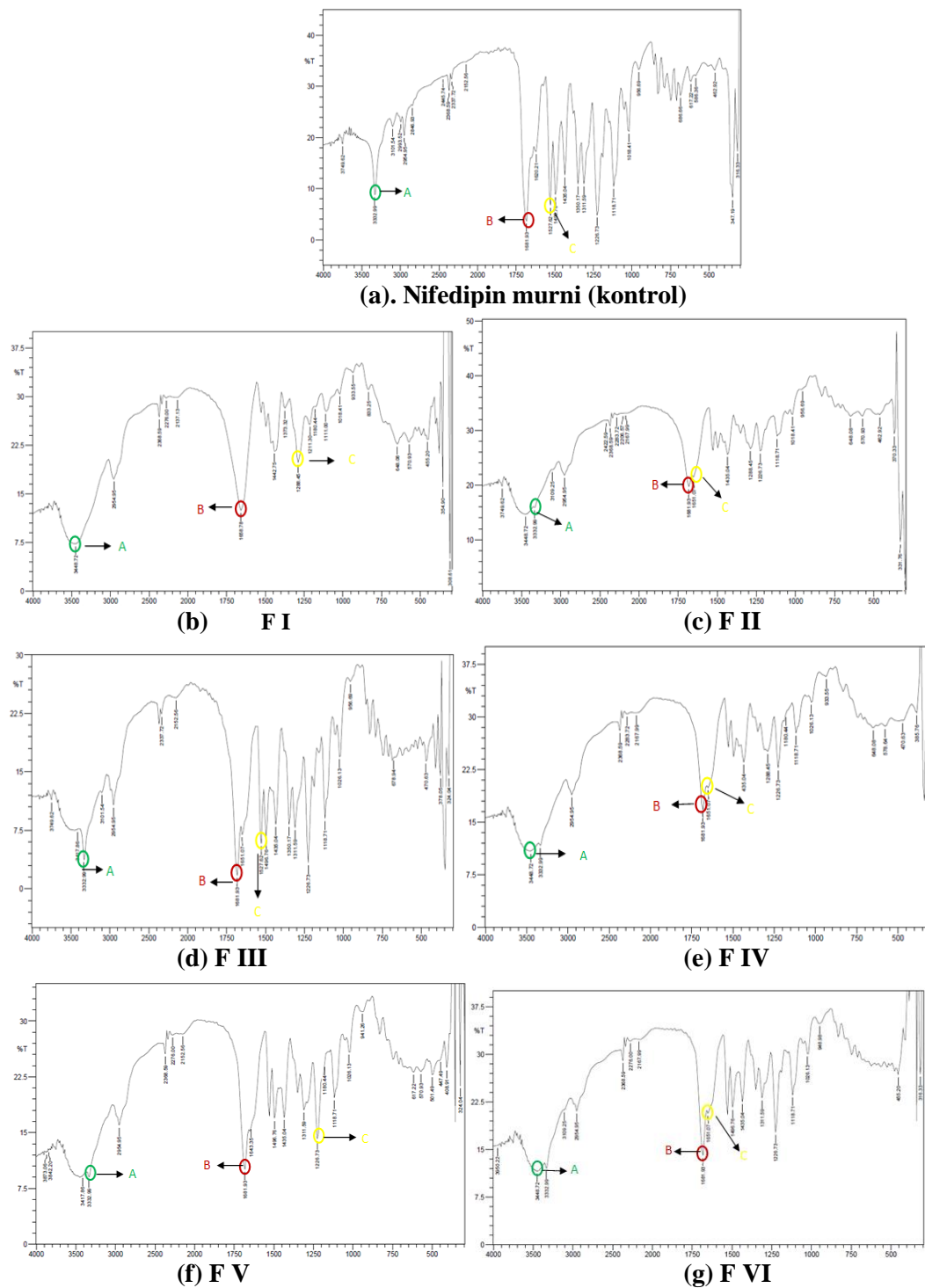
Keterangan:

- F I = Dispersi padat 10% (Nifedipin 10%; PVP K-30 90%)
 F II = Dispersi padat 20% (Nifedipin 20%; PVP K-30 80%)
 F III = Dispersi padat 30% (Nifedipin 30%; PVP K-30 70%)
 F IV = Campuran fisik 10% (Nifedipin 10%; PVP K-30 90%)
 F V = Campuran fisik 20% (Nifedipin 20%; PVP K-30 80%)
 F VI = Campuran fisik 30% (Nifedipin 30%; PVP K-30 70%)
 Kontrol = Nifedipin murni

Analisis FT-IR berguna untuk melihat interaksi yang terjadi antara nifedipin dengan PVP K-30 dilihat dari parameter gugus fungsi yang terbentuk pada spektra. Bentuk dispersi padat menunjukkan adanya pergeseran intensitas dan bilangan gelombang seperti pada Gambar 1. Gugus -OH bergeser dari 3332,99 cm⁻¹ menjadi 3448,72 cm⁻¹ dengan intensitas kuat. Gugus karbonil menghasilkan bilangan gelombang yang sama yaitu 1681,93 cm⁻¹. Gugus nitro terletak pada bilangan gelombang 1651,07 cm⁻¹ dengan intensitas medium sedangkan pada campuran fisik nifedipin-PVP K-30 didapatkan hasil 1643,35 cm⁻¹ untuk gugus nitro dengan intensitas medium. Hasil analisis tersebut (Tabel III) menunjukkan bahwa antara nifedipin murni dengan dispersi padat dan campuran fisik mengalami pergeseran bilangan gelombang dan % transmitansi. Pergeseran bilangan gelombang antara nifedipin murni dengan bentuk dispersi padat masih dapat ditoleransi karena memenuhi persyaratan gugus karbonil terdapat pada daerah 1820-1600 cm⁻¹, gugus OH mempunyai serapan melebar di dekat 3400-2400 cm⁻¹, dan gugus nitro yaitu serapan kuat pada 1600-1500 cm⁻¹ dan 1390-1300 cm⁻¹ (Moffat dkk., 2011).

Tabel III. Hasil analisis FT-IR dispersi padat dan campuran fisik nifedipin

Formula X ± SD*	Bilangan Gelombang (cm ⁻¹)		
	-OH	C=O	Nitro
F I	3448,72	1658,78	1658,78
F II	3448,72	1681,93	1651,07
F III	3417,86	1681,93	1527,62
F IV	3448,72	1681,93	1651,07
F V	3448,72	1681,93	1643,35
F VI	3448,72	1681,93	1651,07
Kontrol	3332,99	1681,93	1527,62



Gambar 1. Spektra FT-IR nifedipine murni (a), disperse padat (b-d) dan campuran fisik (e-g)

Analisis kandungan nifedipine dalam dispersi padat maupun campuran fisik dilakukan dengan metode spektrofotometri pada panjang gelombang maksimum. Pengukuran panjang gelombang maksimum dilakukan karena perubahan serapan pada setiap satuan konsentrasi terjadi paling besar pada panjang gelombang maksimum, sehingga akan diperoleh kepekaan yang maksimal. Pita serapan di sekitar panjang gelombang maksimum datar dan jika dilakukan pengukuran ulang maka kesalahannya kecil. Hasil serapan larutan nifedipine dalam HCl pH 1,2 memberikan puncak serapan maksimal pada panjang gelombang 237 nm. Hasil penetapan kandungan nifedipine dalam dispersi padat dan campuran fisik tampak pada Tabel IV.

Tabel IV. Penetapan kadar nifedipine dalam dispersi padat dan campuran fisik nifedipin

Formula	Kadar Nifedipin (%) \pm SD*
F I	93,85 \pm 1,37
F II	91,99 \pm 0,73
F III	93,16 \pm 1,90
F IV	91,95 \pm 1,31
F V	92,78 \pm 1,97
F VI	91,08 \pm 0,75

Tabel IV menunjukkan bahwa kadar nifedipin pada masing-masing formula memenuhi syarat kadar menurut USP (2005) yaitu antara 90–110 %. Hal ini menunjukkan bahwa kandungan nifedipin pada masing-masing formula tidak dipengaruhi oleh pembuatan dispersi padat.

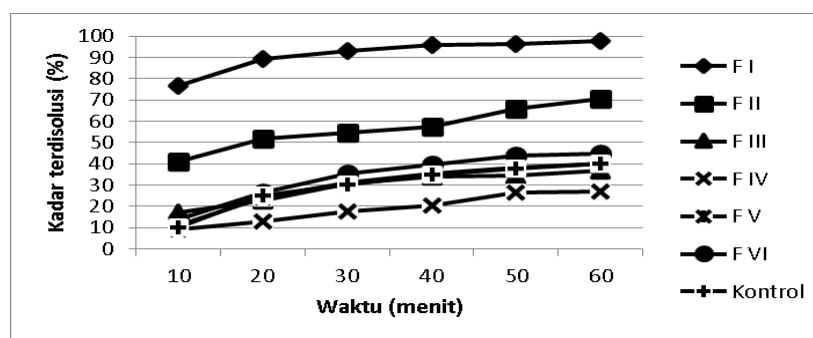
Pengujian disolusi dilakukan menggunakan alat tipe I (*Rotating basket*) dengan kecepatan 50 rpm selama 60 menit. Media disolusi yang digunakan yaitu HCl pH 1,2 dan dosis yang digunakan tiap kapsul adalah setara dengan 10 mg nifedipin murni (USP, 2005). Hasil perhitungan persen terdisolusi dari dispersi padat dan campuran fisik tampak pada Tabel V.

Tabel V. Kadar nifedipin terdisolusi (%) sampai menit ke-60

Formula	% terdisolusi pada waktu tertentu (menit) \pm SD*					
	10	20	30	40	50	60
F I	76,69 \pm 2,36	89,48 \pm 3,17	93,23 \pm 3,48	95,65 \pm 3,84	96,47 \pm 3,28	97,84 \pm 3,54
F II	40,99 \pm 1,64	51,75 \pm 0,38	54,40 \pm 2,23	57,53 \pm 2,89	65,73 \pm 4,08	70,60 \pm 0,89
F III	17,27 \pm 2,45	22,58 \pm 0,71	30,91 \pm 2,96	33,84 \pm 1,76	34,54 \pm 2,04	36,74 \pm 1,32
F IV	9,26 \pm 1,88	12,88 \pm 0,42	17,51 \pm 2,33	20,25 \pm 3,54	26,45 \pm 1,58	27,04 \pm 2,16
F V	10,89 \pm 2,28	24,07 \pm 2,56	31,24 \pm 2,62	35,43 \pm 2,93	38,29 \pm 2,63	40,14 \pm 2,27
F VI	13,75 \pm 2,25	26,34 \pm 3,44	35,42 \pm 1,32	39,64 \pm 1,32	43,63 \pm 1,90	44,69 \pm 1,38
Kontrol	10,25 \pm 4,01	24,95 \pm 0,34	30,15 \pm 1,61	34,91 \pm 2,19	37,53 \pm 1,60	40,16 \pm 1,06

Berdasarkan Tabel V maka dapat diketahui bahwa dispersi padat dapat meningkatkan kelarutan dari bahan obat murni. F I yaitu dispersi padat 10% mempunyai kadar terdisolusi paling besar. Hal ini disebabkan karena konsentrasi PVP K-30 dalam formula tersebut paling banyak (Mahale dan Sreenivas, 2011).

Profil disolusi dimaksudkan untuk mengetahui gambaran pelepasan obat pada tiap waktu tertentu. Gambar 2 menunjukkan pelepasan obat yang berbeda pada tiap-tiap formula.



Gambar 2. Profil disolusi nifedipine murni, dispersi padat dan campuran fisik

F I dan F II mempunyai grafik pelepasan obat yang lebih tinggi daripada kontrol karena kedua formula ini merupakan formula dispersi padat menyebabkan nifedipin terdispersi ke dalam PVP K-30. Dispersi padat juga menyebabkan perubahan bentuk kristal menjadi bentuk amorf (Sutriyo dkk., 2005). Bentuk amorf lebih mudah larut di dalam air karena struktur amorf tidak beraturan sehingga luas permukaannya semakin besar. Bentuk amorf merupakan bentuk metastabil yang memiliki energi aktivasi lebih rendah daripada kristal sehingga kelarutan amorf meningkat

(Kumar dkk., 2012). F III memiliki grafik pelepasan obat yang lebih rendah daripada kontrol karena kemungkinan jumlah PVP K-30 yang digunakan tidak cukup untuk mendispersikan nifedipin sehingga kelarutannya lebih rendah. Pada formula campuran fisik (F IV, F V, dan F VI) memiliki grafik yang lebih rendah daripada dispersi padat karena pada campuran fisik antara nifedipin dan PVP K-30 hanya tercampur secara fisik sehingga tidak menyebabkan perubahan bentuk molekul. F IV memiliki grafik pelepasan obat lebih rendah daripada F V dan F VI karena jumlah PVP K-30 yang digunakan lebih banyak. PVP K-30 merupakan polimer yang bersifat higroskopis yang dapat menyebabkan pertumbuhan kristal sehingga kelarutan dalam air menjadi berkurang (Patil dkk., 2011).

Dari seluruh formula, F I mempunyai persen terdisolusi menit ke-20 yang paling besar dan sesuai parameter disolusi Nifedipin kapsul menurut USP (2005) yaitu pada waktu 20 menit harus larut tidak kurang dari 80% $C_{17}H_{18}N_2O_6$. Peningkatan *drug load* menyebabkan penurunan persen terdisolusi karena jumlah PVP K-30 semakin berkurang. PVP K-30 merupakan zat yang membantu kelarutan dari nifedipin sehingga jika jumlah PVP K-30 berkurang maka kelarutannya juga akan berkurang.

KESIMPULAN

Berdasarkan formula dispersi maka formula I memiliki laju disolusi paling bagus sesuai dengan persyaratan bahwa pada menit ke-20 kadar obat yang terdisolusi tidak kurang dari 80%. Hal ini menunjukkan bahwa semakin tinggi konsentrasi PVP K-30 mempengaruhi karakteristik fisik dan meningkatkan laju disolusi.

DAFTAR PUSTAKA

- Cai, T., Zhu, L., Yu, L., 2011, Crystallization of Organic Glasses: Effects of Polymer Additives on Bulk and Surface Crystal Growth in Amorphous Nifedipine, *Pharm.Res*, 28(10), 2458-66.
- Craig, D.Q.M, 2002, The mechanisms of drug release from solid dispersions in water-soluble polymers, *Int J Pharm*, 231,131–144.
- Firdaus, 2011, *Teknik Dalam Laboratorium Kimia Organik*, Makasar: Universitas Hasanudin.
- Friedrich, H., Nada, A., Bodmeier, R., 2005, Solid state and dissolution rate characterization of co-ground mixtures of nifedipine and hydrophilic carriers. *Drug Dev Ind Pharm*, 3, 719–728.
- Haware, R.V., Vinjamuri, B.P., Gavireddi, M., Dave, V.S., Gupta, D, Chougule, M.B., Stagner, W.C., 2019, Physical properties and solubility studies of Nifedipine-PEG 1450/HPMCAS-HF solid dispersions, *Pharm. Dev. Technol*, 24(5), 550-559.
- He, Y., and Ho, C., 2015, Amorphous Solid Dispersions: Utilization and Challenges in Drug Discovery and Development, *J.Pharm.Sci*, 104(10), 3237-3258.
- Iqbal, W.S., and Chan, K.L., 2015, FTIR spectroscopic study of poly(ethylene glycol)-nifedipine dispersion stability in different relative humidities, *J.Pharm. Sci*, 104 (1), 280-284 .
- Kumar, Kiran, M., Chinna, E., and V.N.L, Sirisha, 2012, Solubility Enhancement Techniques Of Drug, *International Research Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences*, 2(5), 49-55.
- Lenz, E., Lobmann, Rades, T., Knop, K., Kleibuddie, P., 2017, Hot Melt Extrusion and Spray Drying of Co-amorphous Indomethacin-Arninie with Polymers, *J.Pharm.Sci*, 106(1), 302-312.
- Leuner, C, and Dressman, J., 2000, Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions, *Eur J Pharm Biopharm*, 50,47–60.
- Mahale, A.M., and S.A., Sreenivas, 2011, Enhancement Of Dissolution Profile Of Nifedipine By Solid Dispersion Technique, *IJPI's Journal Of Pharmaceutics And Cosmetology*, 1(6), 2.
- Marsac, P.J., Konno, H., and Taylor, L.S., 2006, A Comparison of the Physical Stability of Amorphous Felodipine and Nifedipine System, *Pharm Res*, 23 (10), 2306-2316.
- Marsac, P.J., Konno, H., Rumondor, A.C.F., and Taylor, L.S., 2008, Recrystallization of Nifedipine and Felodipine from Amorphous Molecular Level Solid Dispersions Containing Poly(vinylpyrrolidone) and Sorbed Water, *Pharm Res*, 25 (3), 647-656.

- Moffat, A.C., Osselton, M.D., and Widdop, B., 2011, *Clarke's Analysis of Drugs and Poisons*, Fourth Edition, Pharmaceutical Press, London.
- Ojarinta, R., Heikkinen, H.T., Sievanen, E., Litinen, R., 2017, Dissolution behavior of co amorphous amino acid-Indomethacin mixtures: The ability of amino acids to stabilize the superated state of Indomethacin, *Eur.J.Pharm.Biopharm*, 112, 85-95.
- Patil, R.M., Ajim, H.M., Mangesh, T.K., Anup, M.A., Dheeraj, T.B., 2011, Solid Dispersion: Strategy to Enhance Solubility, *International Journal of Pharmaceutical Science Rivew and Research*, 8(2), 71.
- Philo, L.M.S., Shah, S., Badarinath, A.V., Gopinath, C., 2013, Formulation and Evaluation of Octreotide Acetate Loaded PLGA Microspheres, *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Science*, 5(3), 625-62.
- Srinarong, P., Sander, K., Marinella, R.V., Wouter, L.J.H., and Henderik, W.F., 2009, Effect of Drug-Carrier Interaction on The Dissolution Behavior of Solid Dispersion Tablets, *Pharmaceutical Development and Technology*, 1-9.
- Staniforth, J., 2002, Powder Flow in Aulton, *Pharmaceutics The Science of Dosage Form Design*, 2nd. Ed, London, Churchill Livingstone.
- Sutriyo, Rosmaladewi, dan Febrian, H.F., 2005, Pengaruh Polivinil Pirolidon Terhadap Laju Disolusi Furosemid Dalam Sistem Dispersi Padat, *Majalah Farmasi Indonesia*, 2(1), 30-42.
- Syukri, Y., dan Eka, M., 2007, Pengembangan Formulasi Tablet Prednison secara Kempa Langsung dengan Teknik Dispersi Padat, *Jurnal Farmasi Indonesia*, 3(3), 149-154.
- The Council of Experts, 2005, *United State Phamacopei*, 28th. Ed, Kanada, United State Pharmacopeial Convention Inc.
- Vasanthavada, M., Tong, W.Q., Joshi, Y., Kislalioglu, M.S., 2005, Phase behavior of amorphous molecular dispersions II: Role of hydrogen bonding in solid solubility and phase separation kinetics, *Pharm Res*, 22, 440-448.
- Vasconcelos, T., Sarmanto, B., Costa, P., 2007, Bioavalability of Poor Water Soluble Drugs, *Drug Discovery Today*, 12(23-24), 1068-1075.
- Weerapol, Y., Limmatvapirat, S., Nunthanid, J., Konthong, S., Suttiruengwong, S., Sriamornsak, P., 2017, Development and Characterization of nifedipine-amino methacrylate copolymer solid dispersion powders with various adsorbents, *Asian. J. Pharm. Sci*, 12(4), 335-343.
- Yerry, C.P., 2010, Pengaruh Trometamin Dalam Dispersi Padat Ketoprofen PVP K-30 terhadap Laju Disolusi Ketoprofen, *Skripsi*, Surabaya: Universitas Airlangga.