

# Comparative Methods Of Increasing Drug Dissolution Rate

Syifa Maulidia Rizqi<sup>1</sup> and Lutfi Chabib<sup>1</sup>

<sup>1</sup> Universitas Islam Indonesia, Yogyakarta, 55584

Reception date of the manuscript: 14 Januari 2023

Acceptance date of the manuscript: 23 November 2023

Publication date: 31 Januari 2024

**Abstract**— The speed of dissolution becomes an important part in the manufacture of drugs, because it is related to drug absorption and bioavailability. In order to achieve a good dissolution rate, various methods with certain criteria are needed. This review article aims to find out various methods that can be used to increase the speed of drug dissolution, and can be used as a reference for choosing the most appropriate dissolution method. The article review method used is a narrative review type in the form of a description or explanation of methods for increasing dissolution as a comparison in terms of method selection. Journals were obtained through chrome, google scholar and researchgate using 16 journals. The results obtained are that there are several methods that can increase dissolution including amorphous co, the use of surfactants and so on. The conclusion obtained from this review of the article is that there are various methods of increasing dissolution such as the use of surfactants, co-crystals, amorphous cos and so on.

**Keywords**—dissolution; method; narrative review

**Abstrak**— Kecepatan disolusi menjadi bagian yang penting dalam pembuatan obat, karena hal ini berkaitan dengan absorpsi obat dan bioavailabilitas. Demi mencapai kecepatan disolusi yang baik, maka diperlukan berbagai macam metode dengan kriteria tertentu. Pada review artikel ini bertujuan untuk mengetahui berbagai macam metode yang dapat digunakan dalam peningkatan kecepatan disolusi obat, dan dapat dijadikan acuan untuk memilih metode disolusi yang paling tepat. Metode review artikel yang digunakan adalah jenis review naratif berupa penggambaran ataupun pemaparan mengenai metode-metode peningkatan disolusi sebagai suatu perbandingan dalam hal pemilihan metode. Jurnal didapatkan melalui chrome, google scholar dan researchgate dengan menggunakan jurnal sebanyak 16 buah jurnal. Hasil yang diperoleh adalah terdapat beberapa metode yang dapat meningkatkan disolusi diantaranya ko amorf, penggunaan surfaktan dan lain sebagainya. Kesimpulan yang diperoleh dari review artikel ini adalah terdapat berbagai metode peningkatan disolusi seperti penggunaan surfaktan, ko kritical, ko amorf dan sebagainya.

**Kata Kunci**—disolusi, metode, naratif review

## 1. PENDAHULUAN

Salah satu sediaan farmasi yang biasa digunakan adalah jenis sediaan peroral yang didesain menggunakan sebuah parameter, terdapat parameter yang sangat berpengaruh dalam mendesain bentuk sediaan farmasi yakni kecepatan disolusi dan kelarutan. Disolusi, absorpsi dan bioavailabilitas dipengaruhi oleh kelarutan dan permeabilitas dari suatu zat aktif (Hilaliyati, et al, 2017). Menurut Biopharmaceutical Classification System (BCS), obat-obat yang dikelompokkan dalam kelas 2 dan 4 merupakan obat-obat dengan kelarutan rendah (Hilaliyati, et al, 2017). Laju disolusi akan lebih cepat jika bentuk sediaan yang digunakan mempunyai tingkat kelarutan yang tinggi, sebaliknya laju disolusi akan lebih lambat jika sediaan yang digunakan mempunyai laju disolusi yang rendah, hal ini mengakibatkan laju absorpsi obat menjadi lebih lambat sehingga mengakibatkan rendahnya bioavailabilitas (Sagala, 2019), dapat dikatakan bahwa salah satu tan-

tangan dalam pengembangan sediaan farmasi adalah peningkatan kelarutan dan laju disolusi (Rachmaniar et al., 2017). Bioavailabilitas sediaan oral dipengaruhi oleh beberapa faktor diantaranya permeabilitas obat, kelarutan dalam air, metabolisme jalur pertama dan tingkat disolusi (Sagala, 2019). Penelitian ini bertujuan untuk melakukan perbandingan tingkat disolusi obat terhadap berbagai metode disolusi. Metode yang digunakan dalam peningkatan laju disolusi diantaranya penggunaan surfaktan, pengurangan ukuran partikel, ko-solven, pembuatan obat dalam bentuk garam, modifikasi polimer, kompleksasi, lquisolid, dan pembuatan dispersi padat (Sutiswa, et al, 2019)

## 2. BAHAN DAN METODE

Pencarian data acuan dalam review artikel menggunakan browser chrome pada situs google.com, Researchgate, dan google scholar. Kata kunci yang digunakan yakni kelarutan, disolusi, dan metode. Kriteria inklusi pada review artikel ini antara lain penerapan metode tertentu untuk peningkatan kelarutan obat. Kriteria eksklusi jurnal berdasarkan hasil pencarian yang dipublikasi dibawah tahun 2010. Dari hasil penca-

Penulis koresponden: Risqi, syifamaulidia19@gmail.com

rian referensi 21 jurnal yang dijadikan referensi.

### 3. HASIL DAN PEMBAHASAN

#### 3.1 Ko-Amorf (Ball Milling)

Peningkatan kelarutan ini terjadi karena adanya campuran antara zat aktif tidak larut air dengan koformer. Ko-amorf merupakan campuran antara dua zat padat atau lebih yang terdiri dari zat aktif atau eksipien yang mempunyai bobot molekul rendah. Koformer merupakan zat penstabil dalam sistem ko-amorf melalui interaksi molekul, koformer ini dapat berupa zat aktif atau eksipien yang mempunyai bobot molekul rendah, nilai suhu transisi glass tinggi, stabil dan larut di dalam air. Ball milling merupakan salah satu metode peningkat kelarutan yang menggunakan waktu milling, frekuensi getaran, dan suhu sebagai faktor utama yang dapat mempengaruhi dalam pembuatan ko-amorf dengan zat aktif (Alfina, et al, 2022).

Berdasarkan penelitian (Jensen et al., 2014), ditunjukkan bahwa asam amino, PRO, dapat meningkatkan sistem koamorf dengan dua cara: pertama, dengan menstabilkan sistem koamorf, kedua, dengan meningkatkan IDR, dengan efek terakhir yang paling menonjol saat garam ko-amorf terbentuk. Hasil ini menunjukkan bahwa penting untuk mempertimbangkan kelarutan asam amino dan interaksi potensial antara molekul untuk menciptakan sistem ko-amorf yang stabil dengan tambahan laju disolusi yang tinggi dari calon obat.

#### 3.2 Ko-Amorf (Cryomilling)

Teknik cryomilling memiliki karakteristik yang berbeda dengan MA konvensional, dimana strain kumulatif besar, strain rately yang tinggi, dan suhu rendah. Teknik ini memiliki banyak kelebihan dalam penghancuran material (Bambang, et al, 2007). Menurut penelitian (Moinuddin et al., 2017) Sistem ATE-HCT ko-amorf yang dibuat dengan cryogenic milling menunjukkan peningkatan stabilitas fisik, laju disolusi, dan profil farmakokinetik, yang memberikan pendekatan potensial untuk pengembangan terapi kombinasi.

#### 3.3 Ko-Amorf (Melt Quenching)

Menurut penelitian (Ainurofiq et al., 2018), BA berhasil digunakan sebagai eksipien molekul kecil untuk membuat sistem ko-amorf dari DES untuk menstabilkan DES amorf serta meningkatkan kelarutan dan pembubaran DES melalui bentuk kristalnya. Sistem ko-amorf DES-BA diperoleh melalui teknik pendinginan leleh.

#### 3.4 Ko-Amorf (Quench Cooling)

Pada metode Quench Cooling terdapat tahap pemanasan dan penahanan serta adanya tahap spesimen (AIS/SAE 1040) yang dibiarkan dingin dengan cepat menggunakan medium pendingin campuran air beserta polimer menggunakan variasi konsentrasi tertentu (Sitompul and Dharma, 2018).

Menurut penelitian (Skotnicki et al., 2021), Formulasi ko-amorf menunjukkan peningkatan yang signifikan terkait IDR IRB dibandingkan dengan kristal murni dan juga padanan amorf. Perilaku yang tidak biasa diamati untuk ATR, karena IDR ATR dari formulasi *co-amorphous* sedikit lebih rendah dari IDR ATR amorphous sendiri. Studi penuaan fisik jangka pendek membuktikan bahwa sistem *co-amorphous* ATR-IRB tetap dalam bentuk amorphous. Selain itu, tidak ada penuaan fisik yang terjadi pada sistem *co-amorphous*. Ringkasnya, ko-amorfisasi meningkatkan stabilitas dan laju disolusi irbe-

santan, sedangkan ko-amorfisasi tidak berdampak pada stabilitas jangka pendek atorvastatin tetapi berdampak negatif pada laju disolusinya.

#### 3.5 Ko-Amorf (Solvent Evaporation)

Pada metode ini dibuat dengan mencampurkan zat aktif farmasi dan koformer menggunakan perbandingan stoikiometri yang dilarutkan dalam pelarut yang cocok dengan hasil akhir dibiarkan menguap (Islami et al., 2020).

Berdasarkan penelitian (An et al., 2018), uji disolusi MBR *crystalline solid*, MBR *co-amorphous* dan MBR *amorphous* dilakukan selama 12 jam untuk mengevaluasi dan membandingkan kelarutan, laju disolusi, dan fenomena transformasi fasa. Di sini, hasilnya menunjukkan bahwa ko-amorf MBR menunjukkan kelarutan air lebih dari 57 kali lipat dibandingkan dengan padatan kristal MBR, dan hasil pemantauan PXRD menunjukkan bahwa ko-amorf MBR mampu mempertahankan keadaan amorfnya selama lebih dari 12 jam. Hasil yang sama mengungkapkan bahwa MBR amorf menunjukkan peningkatan kelarutan sekitar 6,7 kali lipat lebih tinggi dibandingkan dengan padatan kristal MBR. Namun, hasil pemantauan PXRD menunjukkan bahwa MBR amorf mengalami transformasi fase cepat menjadi bentuk kristal hanya dalam 35 menit dan dalam satu jam semua MBR amorf sepenuhnya diubah menjadi padatan kristal. Dengan demikian, peningkatan kelarutan ko-amorf MBR dikaitkan dengan adanya interaksi ionik dalam molekul ko-amorf MBR.

#### 3.6 Ko-Amorf (Spray Drying)

Metode spray drying mempunyai ciri khas yakni proses pengeringan cepat, retensi produk yang singkat dalam ruang pengering dan produk akhir siap dikemas pada saat proses pengeringan selesai (Dewi and Satibi, 2015).

Berdasarkan penelitian (Ojarinta, et al, 2017), Pembentukan garam *co-amorphous* menyebabkan peningkatan karakteristik disolusi bila dibandingkan dengan campuran fisik yang sesuai atau obat kristal murni.

Berdasarkan penelitian (Mishra et al., 2018), Ditemukan bahwa dengan menggunakan spray-drying sebagai metode preparasi, semua campuran IND-AA dapat berhasil diubah menjadi bentuk ko-amorf masing-masing, terlepas dari jenis pelarut yang digunakan, namun bergantung pada rasio campuran pelarut. Sampel *co-amorphous ball-milled* dan *spray-dried* menunjukkan peningkatan laju disolusi dan mempertahankan supersaturasi dibandingkan dengan IND kristal dan amorf itu sendiri. Sampel yang disemprot kering menghasilkan sampel *co-amorphous* yang stabil selama setidaknya tujuh bulan penyimpanan.

#### 3.7 Ko-Amorf (Liofilisasi/Freeze Drying)

Liofilisasi merupakan teknik pengeringan beku secara cepat melalui sublimasi dengan keadaan vakum. Di industri farmasi metode ini digunakan untuk pembuatan obat, antibiotik dan vaksin, sedangkan di industri pangan digunakan untuk mempreservasi makanan (Rachmat and Shovitri, 2021).

Berdasarkan penelitian (Setyawan, et al, 2015), *Co-crystal* AR nicotinamide yang diformulasikan dengan teknik pelarut yang diuapkan dan slurry mengakibatkan kenaikan laju disolusi AR dalam media air suling daripada menggunakan AR murni. *Co-crystal* AR nicotinamide yang dibuat dengan penguapan pelarut tidak menunjukkan perbedaan yang signifi-

kan sebagai aktivitas antimalaria pada P. berghei dibandingkan dengan AR murni.

### 3.8 Ko-Amorf (*Microwave Technique*)

Berdasarkan penelitian (Shinde et al., 2019), studi COAMP A dan IB berhasil disiapkan dengan metode *microwave-assisted* untuk meningkatkan kelarutan, disolusi, stabilitas, dan bioavailabilitas.

### 3.9 Penambahan Surfaktan

Surfaktan adalah senyawa kimia yang bekerja dengan melakukan penurunan pada tegangan antar muka, tegangan permukaan, dan meningkatkan kestabilan partikel serta mengontrol formulasinya (Wardana et al., 2019).

Berdasarkan penelitian (Noviza, et al, 2015) diperoleh hasil bahwa dengan kosolven propilen glikol dan surfaktan Ryoto® sugar ester dapat meningkatkan kelarutan parasetamol.

### 3.10 Modifikasi Fisika (*Dispersi Padat*)

Dispersi padat merupakan dispersi bahan aktif dengan matriks pada keadaan padat. Dispersi padat dengan keadaan padat ini terjadi saat satu zat terlepas ke dalam bahan lain (Alkautsar et al., 2022).

Berdasarkan penelitian (Sharma and Jain, 2010), dispersi padat dengan PVP K30 dibuat dengan metode penguapan pelarut. Campuran fisik dan dispersi padat dikarakterisasi untuk interaksi pembawa obat, kandungan obat, kelarutan dan laju disolusi. Terjadinya peningkatan kelarutan obat pada saat konsentrasi polimer juga ditingkatkan. Laju disolusi meningkat secara substansial untuk *carvedilol* dari dispersi padatnya dibandingkan dengan obat murni dan campuran fisik.

Salah satu kelebihan penggunaan polimer hidrofilik adalah dapat meningkatkan permeabilitas matriks, sehingga difusi obat terjadi lebih cepat dibandingkan dengan polimer hidrofobik (Ermawati and Prilantari, 2019).

Menurut (Hilaliyati, et al, 2017), pada penelitian ini didapatkan bahwa terjadinya peningkatan pada kelarutan obat disebabkan oleh meningkatnya konsentrasi polimer. Sedangkan pada laju disolusi ketoprofen meningkat disebabkan menurunnya konsentrasi polimer, hal ini terjadi karena terbentuknya lapisan difusi tebal oleh polimer.

### 3.11 Lquisolid dan Kompleksasi

Teknik liquisolid merupakan suatu teknik dimana dilakukan perubahan sediaan tablet dari bentuk cair menjadi bentuk sediaan serbuk kering melalui pencampuran sederhana. Pada kompleks inklusi, molekul obat memiliki peran sebagai molekul pendatang akan terjebak dalam rongga siklodekstrin hidrofobik. Sedangkan bagian eksternal siklodekstrin mempunyai sifat hidrofil (Sutiswa, et al, 2019).

Berdasarkan hasil ANOVA dan uji lanjut LSD pada penelitian (Sutiswa, et al, 2019), menunjukkan terjadinya peningkatan laju disolusi tablet rosuvastatin calcium dengan metode liquisolid dan kompleks inklusi daripada menggunakan tablet *rosuvastatin calcium* keadaan murni dan tablet *rosuvastatin calcium* dalam bentuk inovator.

Berdasarkan penelitian (Anggraeni and Purnamasari, 2017), tablet liquisolid klopido-grel bisulfat mempunyai presentase zat terdisolusi lebih kecil dibanding menggunakan campuran fisik tanpa menggunakan propilenglikol. Klopido-grel bisulfat terlarut dalam PPG dan terperangkap pada per-

mukaan Avicel PH 102 yang dapat mengakibatkan penetrasi medium disolusi menjadi lambat ke dalam matriks tablet sehingga terjadilah penurunan pelepasan obat.

### 3.12 Disintegrasi

Kehadiran berbagai bahan penghancur meningkatkan waktu hancur dan laju disolusi tablet ODT. Hal ini dipengaruhi oleh cara kerja disintegrator tertentu, sifat fisikakimia dan kompatibilitas dengan excipien lainnya (Handayani and Abdasah, 2016).

Berdasarkan penelitian (Citrariana, et al, 2020), hasil uji disolusi in vitro menunjukkan bahwa semua formulasi memenuhi persyaratan yaitu dalam 30 menit <80% levofloxacin tidak boleh larut di lingkungan. Namun, perbedaan konsentrasi SSG tidak berpengaruh kuat terhadap persentase pelepasan levofloksasin in vitro. Hal ini terlihat dari hasil pengujian yang menunjukkan bahwa Formula A dengan SSG 5mg memberikan persentase pelepasan yang lebih tinggi yaitu 89,59% dibandingkan formula lainnya setelah 30 menit, sedangkan Formula D dengan konsentrasi SSG 8mg tertinggi memberikan evaluasi pelepasan. 83,74% pada waktu 30 menit dan Formula C dengan konsentrasi SSG terendah 2 mg memberikan persentase pelepasan pada waktu 30 menit sebesar 85,81%.

### 3.13 Modifikasi Fisika (*Pembentukan KoKristal)-Solvent Drop Grinding*

Metode penggilingan tetes pelarut sama dengan metode penggilingan kering, metode ini dilakukan dengan mencampurkan bahan aktif dan koformer yang sesuai dengan sejumlah kecil pelarut selama proses penggilingan. Metode penggilingan tetesan pelarut dipilih karena metode ini murah dan hanya membutuhkan beberapa tetes pelarut (Ferdiansyah et al., 2021).

Berdasarkan penelitian (Gozali et al., 2014), hasil uji kelarutan dan laju pelarutan kokristal atorvastatin-isonicotinamida menunjukkan peningkatan dibandingkan dengan kelarutan dan laju pelarutan atorvastatin sendiri.

### 3.14 Solvent Evaporation

Hasil uji kelarutan dan laju disolusi kokristal isonicotinamide atorvastatin menunjukkan peningkatan dibandingkan dengan kelarutan dan laju disolusi atorvastatin itu sendiri. Proses penguapan pelarut adalah proses dasar yang digunakan dalam kebanyakan proses ko-kristalisasi. Metode ini dipilih karena dianggap cukup sederhana dengan prinsip mencampurkan obat dan koformer yang dilarutkan dalam pelarut yang sesuai kemudian menguap hingga keadaan jenuh dan membentuk kristal campuran. Kristal campuran merupakan residu penguapan (Ferdiansyah et al., 2021).

Berdasarkan penelitian (Alatas et al., 2014), Pembentukan kompleks DDI-NKT dan DDI-ARG dapat meningkatkan kelarutan DDI di dalam air dan stabilitas kimia DDI pada pH 1,2; pH 4,5 dan pH 6,8 pada suhu 37 °C.

### 3.15 Penambahan Matriks Hidrofil

Berdasarkan penelitian (Siswanto et al., 2014), terbentuknya gas CO<sub>2</sub> menyebabkan tablet cepat hancur sehingga memungkinkan aspirin segera terlepas ke lingkungan dalam beberapa menit pertama. Ketika Methocel K4M CR telah bersentuhan dengan media disolusi selama beberapa waktu, ia membentuk massa kental sebagai matriks hidrofilik yang

**TABEL 1: TEKNIK-TEKNIK LAJU DISOLUSI**

Teknik	Zat aktif-eksipien	Metode	Hasil Kelarutan	Referensi
Ko-amorf	Naproxen – Arginin (koformer)	Ball Milling	Laju disolusi mengalami peningkatan 11 kali lipat dibanding bentuk kristal.	Jensen, et al, 2014
Ko-amorf	Atenolol-Hydrochloro thiazide (HCT)	Cryomilling	Disolusi HCT meningkat 12,5 kali lipat dari bentuk kristalnya dan peningkatan 2,2 kali jika menggunakan metode physical mixture	Moinudin, et al, 2014
Ko-amorf	Desloratadine - Asam Benzoat	Melt Quenching	Peningkatan kelarutan terjadi 27 kali lipat di dalam air dan di dalam 0,1 HCl terjadi peningkatan 3 kali lipatnya. Sedangkan disolusi mengalami kenaikan 4,5 kali lipatnya di dalam air dan 1,2 kali lipatnya dalam HCl 0,1	Ainurofiq, et al, 2018
Ko-amorf	Atorvastatin – Irbesartan	Quench Cooling	Irbesartan dan Atorvastatin masing-masing mempunyai laju disolusi lebih cepat dari bentuk kristalnya yakni 2,67 dan 2,28 kalinya	Skotnicky, et al, 2021
Ko-amorf	Mirabegron -As. Fumarat Asam L, Piroglutamat As. Sitrat	Solvent Evaporation	Kelarutan ko-amorf 57 kali lipat, kelarutan MBR-FA 123 kali lipat, dan MBR-PG 90 kali lipat dari kristal.	Hun, et al, 2018
Ko-amorf	Indomethacin – Arginin	Spray Drying	Campuran ko-amorf memiliki profil pelepasan yang lebih rendah molar 1:1 dibanding molar 1: 2.	Ojarinta, et al, 2017
Ko-amorf	Indomethaci - Arginin, Histidin, Lisin	Spray Drying	Disolusi ko-amorf dipengaruhi oleh jenis dan jumlah pelarut.	Mishra, et al, 2018
Ko-amorf	Kloramfenikol - Asam amino	Liofilisasi/ Freeze Drying	Peningkatan disolusi terjadi dalam semua campuran ko-amorf daripada dengan bentuk kristalnya.	Setyawan et al, 2014
Ko-amorf	Paracetamol – Ibuprofen	Microwave Technique	Penggunaan sistem ko-amorf dapat meningkatkan kelarutan Ibuprofen.	Shinde et al, 2019
Surfaktan	Parasetamol-surfaktan Ryoto sugar ester	Penambahan surfaktan	Penambahan surfaktan dapat meningkatkan disolusi parasetamol	Noviza, et al, 2015
Modifikasi Fisika (Dispersi padat)	Carvedilol-PVP K30	Pembentukan dispersi padat Carvedilol dengan PVP K30		Sharma dan Jain, 2010
Modifikasi Fisika (Dispersi padat)	Ketoprofen – HPMC E6	Pembentukan disperse padat ketoprofen dengan eksipien polimer hidrofilik	Menunjukkan peningkatan laju disolusi secara bermakna	Hilaliyati et al, 2017
Sistem liquisolid (LS) dan kompleksasi	Rosuvastatin calsium-β-siklodekstrin	Teknik liquisolid merupakan teknik pembuatan tablet dengan melakukan perubahan sediaan dari suatu bentuk cair ke serbuk kering melalui pencampuran sederhana dengan bahan pembawa tertentu.	Dengan Teknik liquisolid maka laju disolusi dapat meningkat terutama pada obat dengan kelarutan kurang baik dalam air. Kompleksasi juga membuat disolusi obat meningkat dalam molekul siklodekstrin	Sutiswa et al, 2019
Sistem liquisolid (LS)	Klopidogrel bisulfat- Propilenglikol	Terjadinya penghambatan pada penetrasi medium disolusi karena adanya penambahan propilenglikol	Terjadinya penurunan pelepasan obat dari tablet liquisolid	Anggraeni dan Purnamasari, 2017

bertindak sebagai penghalang gel selama disolusi, sehingga pelepasan aspirin biasanya lebih lambat setelah 60 menit.

### 3.16 Penggunaan Konsentrasi Eksipien

Eksipien berfungsi untuk membantu pembuatan, melindungi, peningkatan stabilitas dan bioavailabilitas produk serta meningkatkan keamanan dan efektivitas produk selama proses penyaluran dan penggunaan (Haeria, et al, 2020)

Berdasarkan penelitian (Santosa and Pertiwi, 2020), matriks Methocel K100M dapat digunakan sebagai matriks dalam pembuatan tablet lepas lambat, dan penggunaannya dalam konsentrasi yang lebih tinggi dapat meningkatkan laju disolusi natrium diklofenak.

### 3.17 Penggunaan Polimer

Secara umum berdasarkan penelitian (Halim, et al, 2013), serbuk yang diperoleh dengan *co-grinding* TMP dan PVP K-30 menunjukkan peningkatan laju disolusi yang signifikan dibandingkan TMP murni dan campuran fisik. Pada menit ke-10, bubuk yang diperoleh dari penggilingan jahitan telah larut lebih dari 80%, sedangkan TMP murni hanya 30,7%. Terlihat jelas bahwa proses *co-milling* dengan polimer PVP K-30 sangat efektif dalam meningkatkan laju disolusi obat yang sukar larut.

### 3.18 Kopresipitasi

Berdasarkan penelitian (Darusman, et al, 2021), pembentukan kompleks inklusi ibuprofen- $\beta$ -siklodekstrin dengan metode kopresipitasi pada rasio molar 1:1, 1:2 dan 2:1 dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi ibuprofen. Kelarutan dan kecepatan pembubaran meningkat dalam kompleks inklusi ibuprofen- $\beta$ -siklodekstrin dengan rasio molar 2:1 yang memiliki konsentrasi ibuprofen terlarut tertinggi sebesar  $566,4 \pm 1,671$  mg/mL dalam media buffer fosfat 0,01 pH 7,4 pada suhu 37°C dan laju disolusi setelah 60 menit sebesar  $107,093 \pm 1,15\%$  dengan nilai disolusi sebesar 80,708%.

## 4. KESIMPULAN

Peningkatan disolusi dipengaruhi oleh metode ataupun teknik dalam pembuatan produk farmasi, diantara metode yang dapat meningkatkan laju disolusi sediaan farmasi adalah metode *ball-milling*, *cryomilling*, *melt quenching*, *quench cooling*, *solvent evaporation*, *spray drying*, *liofilisasi/freeze drying*, *microwave technique*, penambahan surfaktan, dispersi padat, liquisolid dan kompleksasi, disintegrasi, *solvent drop grinding*, *solvent evaporation*, penambahan matriks hidrofil, penggunaan konsentrasi eksipien, penggunaan polimer, dan kopresipitasi. Sedangkan pada metode sistem liquisolid yang digunakan oleh zat aktif klopidogetrel bisulfat dengan eksipien propilenglikol dapat menurunkan laju disolusi.

## 5. UCAPAN TERIMA KASIH

Saya ucapkan terima kasih kepada pihak-pihak yang telah berperan dalam bentuk support dana, konsultan, maupun membantu dalam pengumpulan data.

## 6. DAFTAR PUSTAKA

Ainurofiq, A., Mauludin, R., Mudhakir, D., Soewandhi, S. N. (2018) 'A Novel Desloratadine-Benzoic Acid Co-Amorphous Solid: Preparation, Characterization, And Stability Evaluation', *Pharmaceutics*, 10(3), pp. 1–16. doi: 10.3390/pharmaceutics10030085.

Alatas, F., Soewandhi, S. N., Sasongko, L., Ismunandar. (2014) 'Kelarutan dan Stabilitas Kimia Kompleks Didanosin dengan Nikotinamid atau L-Arginin', *Jurnal Sains Materi Indonesia*, 15(2), pp. 94–102.

Alfina, S., Najihudin, A. and Auliasari, N. (2022) 'Review Pengaruh Koformer Arginin Dalam Pembuatan Ko-Amorf Dengan Metode Ball Milling', *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 13(2), pp. 202–208.

Alkautsar, M., Deanissa, R., Zahira, L., Sari, A. K. (2022) 'Peningkatan Laju Disolusi Bahan Aktif Farmasi dalam Sistem Dispersi Padat', *Clinical, Pharmaceutical, Analytical and Pharmacy Community Journal*, 1(1), pp. 1–7.

An, J. H., Lim, C., Kiyonga, A. N., Chung, I. H., Lee, I. K., Mo, K., Park, M., Youn, W., Choi, W. R., Suh, Y. G., Jung, K. (2018) 'Co-Amorphous Screening For The Solubility Enhancement Of Poorly Water-Soluble Mirabegron And Investigation Of Their Intermolecular Interactions And Dissolution Behaviors', *Pharmaceutics*, 10(3), pp. 1–14. doi: 10.3390/pharmaceutics10030149.

Anggraeni, W. and Purnamasari, N. (2017) 'Pembentukan Liquisolid Compact Klopidogetrel Bisulfat', *Prosiding Seminar Nasional Ilmu Pengetahuan dan Teknologi Jenderal Achmad Yani (SNIJA)*, 1(1), pp. 11–14.

Bambang, W., Sukarto, A. and Taufiq, N. (2007) 'Efek Cryomilling Terhadap Struktur Mikro Sistem Bi-Mn', *Jurnal Sains Materi Indonesia*, 8(3), pp. 250–254.

Citrariana, S., Lukitaningsih, E. and Nugroho, A. K. (2020) 'Studi Perbandingan Disolusi In-Vitro Pada Formula Tablet Levofloksasin Immediate-Release Menggunakan Variasi Kadar Disintegran Sodium Starch Glycolate', *Majalah Farmasetik*, 16(1), pp. 83–90. doi: 10.22146/farmasetik.v16i1.48941.

Darusman, F., Nabila Tazkiyatunnisa, S. and Aryani, R. (2021) 'Pengaruh Pembentukan Kompleks Inklusi Ibuprofen-beta-Siklodekstrin dengan Metode Kopresipitasi Terhadap Kelarutan dan Laju Disolusi', *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*, 4(2), pp. 12–21.

Dewi, A. K. and Satibi, L. (2015) 'Kajian Pengaruh Temperatur Pengeringan Semprot (Spray Dryer) Terhadap Waktu Pengeringan Dan Rendemen Bubuk Santan Kelapa (Coconut Milk Powder)', *Konversi*, 4(1), pp. 25–31.

Ermawati, D. E. and Prilantari, H. U. (2019) 'Pengaruh Kombinasi Polimer Hidroksipropilmetilselulosa dan Natrium Karboksietilmetilselulosa terhadap Sifat Fisik Sediaan Matrix-based Patch Ibuprofen', *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 2(1), pp. 109–119. doi: 10.20961/jpscr.v4i2.34525.

Ferdiansyah, R., Ardiansyah, S. A., Rachmaniar, R., Yuniar, I. (2021) 'The Effect of Cocrystal Formation Using Carboxylic Acid Coformer With Solvent Evaporation and Solvent Drop Grinding Methods on Bioavailability of Active Substances', *Jurnal Ilmiah Farmako Bahari*, 12(1), pp. 28–38. Available at: www.journal.uniga.ac.id.

Gozali, D., Bahti, H. H., Soewandhi, S. N., Abdassah, M. (2014) 'Pembentukan Kokristal Antara Kalsium Atorvastatin dengan Isonikotinamid dan Karakterisasinya', *Jurnal Sains Materi Indonesia*, 15(2), pp. 103–110.

Haeria, Syamsi Dhuha, N. and Rahmi Azhariyani, A. (2020) 'Potensi Pati Umbi Tire (Amorphopallus onchopyllus)

- Pregelatinasi Paut Silang Sebagai Bahan Tambahan Tablet Kempa Langsung', *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmas-yifa*, 1(1), pp. 53–61.
- Halim, A., Hamdeni, S. and Zaini, E. (2013) 'Peningkatan Laju Disolusi Trimetoprim dengan Teknik Co- Grinding Menggunakan Polimer Polivinilpirolidon K-30', *Jurnal Ilmu Kefarmasian Indonesia*, 11(1), pp. 1–6.
- Handayani, R. and Abdasah, M. (2016) 'Review: Disintegrant dapat Meningkatkan Kinerja Tablet Orodispersibel (ODT) Sebagai New Drug Delivery System (NDDS)', *Jurnal Farmaka*, 14(3), pp. 95–108.
- Hilaliyati, N., Ben, E. S. and Zaini, E. (2017) 'Peningkatan Laju Disolusi Ketoprofen dengan Teknik Co-Grinding Menggunakan Polimer Hidroksipropil Metil-selulosa E6', *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*, 3(2), pp. 193–201.
- Islami, A., Sopyan, I., Gozali, D., Hairunnisa. (2020) 'Solubility Modificaion Of Piroxicam: A Review', *Ilmiah Farmako Bahari*, 11(1), pp. 89–102. Jensen, K. T., Löbmann, K., Rades, T., Grohganz, H. (2014) 'Improving Co-Amorphous Drug Formulations By The Addition Of The Highly Water Soluble Amino Acid, Proline', *Pharmaceutics*, 6(3), pp. 416–435. doi: 10.3390/pharmaceutics6030416.
- Mishra, J., Rades, T., Lobmann, K., Grohganz, H. (2018) 'Influence Of Solvent Composition On The Performance Of Spray-Dried Co-Amorphous Formulations', *Pharmaceutics*, 10(1), pp. 1–13. doi: 10.3390/pharmaceutics10020047.
- Moinuddin, S. M., Ruan, S., Huang, Y., Gao, Q., Shi, Q., Cai, B., Cai, T. (2017) 'Facile Formation Of Co-Amorphous Atenolol And Hydrochlorothiazide Mixtures Via Cryogenic-Milling: Enhanced Physical Stability, Dissolution And Pharmacokinetic Profile', *International Journal of Pharmaceutics*, 532(1), pp. 393–400. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.09.020.
- Noviza, D., Febriyanti, N. and Umar, S. (2015) 'Solubilsasi Parasetamol dengan Ryoto® Sugar Ester dan Propilenglikol', *Jurnal Sains Farmasi Klinis*, 1(2), pp. 132–139. doi: 10.29208/jjsfk.2015.1.2.23.
- Ojarinta, R., Lermينياux, L. and Laitinen, R. (2017) 'Spray Drying Of Poorly Soluble Drugs From Aqueous Arginine Solution', *International Journal of Pharmaceutics*, 532(1), pp. 289–298. doi: 10.1016/j.ijpharm.2017.09.015.
- Rachmaniar, R., Rusdiana, T., Panatarani, C., Joni, I. (2017) 'Usaha Peningkatan Kelarutan dan Laju Disolusi Zar Aktif Farmasi Sukar Larut Air', *Indonesian Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 6(2), pp. 2–6.
- Rachmat, S. S. and Shovitri, M. (2021) 'Studi Literatur Tentang Teknik Liofilisasi Untuk Preservasi Bakteri', *Jurnal Teknik ITS*, 10(2), pp. 17–22.
- Sagala, R. J. (2019) 'Review: Metode Peningkatan Kecepatan Disolusi Dikombinasi Dengan Penambahan Surfaktan', *Jurnal Farmasi Galenika (Galenika Journal of Pharmacy) (e-Journal)*, 5(1), pp. 84–92. doi: 10.22487/j24428744.2019.v5.i1.12360.
- Santosa, D. M. and Pertiwi, F. D. (2020) 'Formulasi dan Uji Disolusi Terbanding Tablet Lepas Lambat Natrium Diklofenak Menggunakan Methocel K100M Sebagai Matriks', *Indonesia Natural Research Pharmaceutical Journal*, 5(2), pp. 1–11.
- Setyawan, D., Wardhana, N. K. and Sari, R. (2015) 'Solubility, Dissolution Test And Antimalarial Activity Of Artesunate Nicotinamide Co-Crystal Prepared By Solvent Evaporation And Slurry Methods', *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 8(2), pp. 164–166.
- Sharma, A. and Jain, C. P. (2010) 'Preparation And Characterization Of Solid Dispersions Of Carvedilol with PVP K30', *Research in Pharmaceutical Sciences*, 5(1), pp. 49–56. Available at: <http://scholarsresearchlibrary.com/ABR-vol1-iss2/ABR-2010-1-2-87-90.pdf>.
- Shinde, A., Jadhav, N., Shinde, O., Patil, P. (2019) 'Enhancement Solubility And Dissolution Rate Of Paracetamol And Ibuprofen By Coamorphous Particles Using Microwave Technique', *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*, 12(11), pp. 155–162. doi: 10.22159/ajpcr.2019.v12i11.34589.
- Siswanto, A., Fudholi, A., Nugroho, A. K., Martono, S. (2014) 'Pengaruh Medium Dissolusi dan Penggunaan Sinker Terhadap Profil Disolusi Tablet Floating Aspirin', *Pharmacy*, 11(02), pp. 1–10.
- Sitompul, E. D. and Dharma, S. (2018) 'Pengaruh Variasi Konsentrasi Media Pendingin (Quenchant) Pada Proses Quench Terhadap Kekerasan, Struktur Mikro Dan Retak Akibat Quench (Quench Crack) Dari Baja AISI 1040', *Jurnal ROTOR*, 11(1), pp. 1–7.
- Skotnicki, M., Jadach, B., Skotnicka, A., Milanowski, B., Tajber, L., Pyda, M., Kujawski, J. (2021) 'Physicochemical Characterization Of a Co-Amorphous Atorvastatin-Irbesartan System With a Potential Application In Fixed-Dose Combination Therapy', *Pharmaceutics*, 13(1), pp. 1–20. doi: 10.3390/pharmaceutics13010118
- Sutiswa, S. I., Cahyati, Y. and Mudhakir, D. (2019) 'Peningkatan Disolusi Rosuvastatin Calcium dari Sediaan Tablet dengan Teknik Lquisolid dan Pembentukan Kompleks Inklusi', *Jurnal Riset Kefarmasian Indonesia*, 1(2), pp. 93–102. doi: 10.33759/jrki.v1i2.21.
- Wardana, D., Ramadhan, A., Fitri Amne, D. P., Eddiyanto. (2019) 'Utilization of Glycerol from Used Oil as an Ester Glycerol Surfactant', *Indonesian Journal of Chemical Science and Technology (IJCST)*, 2(2), pp. 111–120. doi: 10.24114/ijcst.v2i2.13999.