



Pembentukan dan Karakterisasi Dispersi Padat Kandesartan Sileksetil-HPMC dengan Teknik Solvent Co-Evaporation

(Formation and characterization of candesartan cilexetil-hpmc solid dispersion by solvent co-evaporation technique)

Adhitya Jessica¹, Elvita Sari², Revi Yenti², & Erizal Zaini^{*1}

¹Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Limau Manis, Pauh, Padang Sumatera Barat, Indonesia

²Fakultas Farmasi Universitas Perintis Indonesia, Padang Sumatera Barat, Indonesia

ABSTRACT: Candesartan cilexetil (CC) is a very effective antihypertensive agent with poor solubility, so its bioavailability is limited. This study aims to increase the dissolved CC by preparing solid dispersions with hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). Using the solvent co-evaporation method, the CC-HPMC solid dispersion was made into three formulas: 2:1; 1:1 and 1:2 (w/w). Intact CC, a physical mixture and solid dispersion formed were then characterized, and the dissolution rate was investigated. PXRD results show a decrease in peak intensity. Thermal analysis with DSC showed lower melting points. The morphology of solid dispersions describes a different shape compared to intact CC and physical mixtures. The infrared spectrum showed a slight shift in the functional group wave number, but no new functional groups were formed. The dissolution of solid dispersions increased significantly; the dissolution test results after 60 minutes for intact CC, physical mixture, solid dispersions F1, F2, and F3 were 32.46 ± 0.26 ; 67.76 ± 0.07 ; 61.22 ± 0.20 ; 71.74 ± 0.20 ; and 78.58 ± 0.20 ($\mu\text{g/ml}$). In conclusion, the CC-HPMC solid dispersion system can modify the physicochemical properties and increase the dissolution to 2.42 times that of a intact CC. In addition, increasing the concentration of HPMC increased the dissolved CC.

Keywords: candesartan cilexetil; solid dispersion; disolusion; solvent co-evaporation.

ABSTRAK: Candesartan cilexetil (CC) merupakan agen antihipertensi yang sangat efektif tetapi memiliki kelarutan yang buruk sehingga bioavailabilitasnya terbatas. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan CC terdisolusi melalui pembuatan dispersi padat dengan *hidroxypropyl methylcellulose* (HPMC). Dispersi padat CC-HPMC dibuat menjadi 3 formula, yaitu 2:1, 1:1 dan 1:2 (b/b) menggunakan metode *solvent co-evaporation*. CC tunggal, campuran fisik dan dispersi padat yang terbentuk kemudian dikarakterisasi secara fisikokimia dan pengaruh variasi konsentrasi HPMC diselidiki terhadap laju disolusi. Hasil PXRD menunjukkan penurunan intensitas puncak pada dispersi padat. Analisis termal dengan DSC memperlihatkan titik leleh yang lebih rendah pada dispersi padat. Morfologi dispersi padat menggambarkan bentuk yang berbeda dibandingkan dengan CC tunggal dan campuran fisik. Spektrum inframerah menunjukkan sedikit pergeseran pada bilangan gelombang gugus fungsi tetapi tidak terbentuk gugus fungsi baru. Disolusi dispersi padat meningkat secara signifikan, hasil uji disolusi setelah 60 menit masing-masing untuk CC tunggal, campuran fisik, dispersi padat F1, F2, dan F3 adalah $32,46 \pm 0,26$; $67,76 \pm 0,07$; $61,22 \pm 0,20$; $71,74 \pm 0,20$; dan $78,58 \pm 0,20$ ($\mu\text{g/ml}$). Kesimpulannya, sistem dispersi padat CC-HPMC mampu memodifikasi sifat fisikokimia dan meningkatkan disolusi hingga 2,42 kali CC tunggal. Selain itu, peningkatan konsentrasi HPMC berdampak positif pada peningkatan CC yang terdisolusi.

Kata kunci: candesartan cilexetil; dispersi padat; disolusi; solvent co-evaporation.

Pendahuluan

Candesartan cilexetil (CC) adalah *angiotensin II-receptor blocker* (ARB) yang digunakan pada pengobatan pasien dengan hipertensi, gagal jantung dan nefropati diabetik [1]. CC merupakan turunan *tetrazole* yang secara klinis digunakan dalam bentuk *prodrug* ester [2]. Pemberian CC secara oral menunjukkan bioavailabilitas yang rendah pada manusia (sekitar 15%) [3], karena kelarutannya yang rendah dalam air (0,004 g/mL) [4]. Oleh karena itu, peningkatan laju disolusi CC merupakan hal yang penting

untuk dilakukan agar bioavailabilitasnya meningkat dan efek terapeutik optimal [5].

Untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat yang sukar larut dalam air, beberapa metode telah dikembangkan seperti dispersi padat [6], kompleksasi [7], sistem berbasis lipid [8], mikronisasi [9], nanonisasi [10], dan kokristal [11,12]. Untuk peningkatan laju disolusi CC, sudah pernah dibandingkan beberapa metode seperti kompleks

Article history

Received: 08 April 2023

Accepted: 11 April 2023

Published: 30 April 2023

Access this article



*Corresponding Author: Adhitya Jessica

Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Limau Manis, Pauh, Padang Sumatera Barat, Indonesia, 255175 | Email: adhityajessica@phar.unand.ac.id

inklusi, dispersi padat dan nanopartikel. Di antara metode tersebut, laju disolusi dan bioavailabilitas CC meningkat secara signifikan ketika diformulasikan sebagai dispersi padat dengan polimer PVP K-90 [13]. Dispersi padat adalah gabungan zat padat, dimana obat hidrofobik terdispersi dalam setidaknya satu pembawa hidrofilik sehingga menghasilkan peningkatan luas permukaan yang mengarah pada peningkatan kelarutan dan laju disolusi obat. Peningkatan keterbasahan dan penurunan agregasi dan aglomerasi partikel obat juga berkontribusi besar pada peningkatan bioavailabilitas obat [14]. Selain itu, obat dalam pembawa hidrofilik dapat terdispersi secara molekuler atau berada dalam fase amorf. Disolusi obat yang lebih baik juga dapat dikaitkan dengan peningkatan kelarutan pada keadaan amorf (hukum Kelvin) [15].

Terdapat beberapa metode yang dapat digunakan dalam preparasi sistem dispersi padat, beberapa yang paling umum dilakukan adalah metode peleburan dan *solvent co-evaporation* [16]. Pada metode peleburan, tahap pencampuran yang tidak sempurna antara obat dan pembawa dapat terjadi karena viskositas yang tinggi dari pembawa polimer. Selain itu, obat yang tidak stabil secara termal dapat terdegradasi karena metode ini menggunakan suhu yang relatif tinggi pada saat preparasi [16].

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk membuat dispersi padat CC dengan metode *solvent co-evaporation* untuk meningkatkan laju disolusi CC sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitasnya. Sebagai pembawa hidrofilik, digunakan *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC) karena sifatnya yang mudah larut, mengembang dan terkikis dalam air [17]. HPMC adalah pembawa polimer hidrofilik yang paling sering dipelajari karena sifatnya inert dan tidak toksik [18]. Sifat fisikokimia CC dalam dispersi padat dievaluasi dengan menggunakan *powder x-ray diffraction* (PXRD), *differential scanning calorimetry* (DSC), *fourier transform infra-red* (FT-IR) *spectroscopy* dan mikroskop cahaya terpolarisasi. Efek dari berbagai konsentrasi pembawa HPMC dipelajari melalui penentuan profil disolusi.

Metode Penelitian

Bahan

Kandesartan sileksetil diperoleh dari Zhejiang Huahai Pharmaceutical Co., Ltd (Cina), HPMC diperoleh dari PT. BASF (Malaysia). Aquadest, etanol 96%, natrium hidroksida, dan kalium dihidrogen fosfat diperoleh dari PT. Bratachem (Indonesia). Metanol diperoleh dari PT. Novalindo Jaya Utama (Indonesia).

Pembuatan Sistem Dispersi Padat CC – HPMC

Dispersi padat CC-HPMC dibuat dengan metode penguapan pelarut dengan perbandingan obat dan polimer 2:1, 1:1, dan 1:2 (b/b). Etanol 96% digunakan sebagai pelarut dan diuapkan dalam oven vakum pada suhu 40 - 50 °C. Sampel dikeringkan di atas gel silika dalam desikator pada suhu kamar. Serbuk kering dihaluskan dalam mortar dengan alu dan melewati ayakan 250 µm dan disimpan dalam desikator.

Pembuatan Campuran Fisik CC – HPMC

CC dan HPMC dengan jumlah yang sama dicampurkan secara fisik dalam toples hingga campuran homogen dan serbuk campuran tersebut kemudian disimpan dalam desikator.

Analisis Difraksi Sinar-X

Kristalinitas CC tunggal, campuran fisik dan dispersi padat dianalisis menggunakan difraktometer sinar-X (X'Pert XRD Powder type PW 30/40 PANalytical, Belanda). Sampel yang akan dianalisis diletakkan pada *sample holder* dan analisis dilakukan pada sudut 2θ dalam rentang 5 - 70°. Analisis dilakukan pada suhu kamar dan difraktometer diatur sebagai berikut: logam target Cu, filter Kα, tegangan 45 kV, dan arus 40 mA.

Analisis Spektroskopi FT Infra-merah

Analisis spektroskopi infra merah dilakukan dengan menggunakan spektrofotometer (Nicolet iS60, United States of America). Penyerapan sampel yang dianalisis dicatat pada bilangan gelombang 4000–600 cm⁻¹. Analisis dilakukan untuk CC tunggal, campuran fisik dan dispersi padat.

Analisis Termal

DSC (DSC-60 Plus Shimadzu, Japan) digunakan untuk menganalisis sifat termal CC tunggal, HPMC, campuran fisik dan dispersi padat. Sejumlah kecil sampel yang dianalisis diletakkan di atas pan aluminium yang telah dikalibrasi menggunakan Indium sebelum pengukuran. Peralatan DSC diatur pada suhu 30–250°C dengan aliran panas 10°C/menit.

Analisis Morfologi Permukaan

Sejumlah kecil CC tunggal, HPMC, campuran fisik, dan dispersi padat ditempatkan di atas kaca objek dan diamati dengan mikroskop polarisasi (Olympus BX50, USA) yang telah dilengkapi kamera.

Penetapan Profil Disolusi dari Campuran Fisik dan Serbuk Dispersi Padat CC-HPMC

Prosedur untuk membuat profil disolusi CC berdasarkan monografi tablet kandesartan sileksetil dalam Farmakope Indonesia Edisi VI dengan sedikit modifikasi media disolusinya. Uji disolusi dilakukan pada alat uji disolusi (SR8PLUS Hansson, USA) tipe II dalam medium dapar posfat pH 6,5 yang ditambahkan tween 80 sebanyak 6 mL, pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, sebanyak 900 mL. Setiap sampel ditimbang setara dengan 32 mg CC. Hasil penimbangan selanjutnya dimasukkan dalam bejana disolusi dan diaduk pada kecepatan 50 rpm selama 60 menit. Sampling dilakukan pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45 dan 60. Pada setiap pengambilan 5 mL sampel, dilakukan penggantian medium disolusi. Serapan larutan kemudian diukur pada panjang gelombang 256,60 nm dan kadar CC yang terdisolusi pada setiap waktu dapat dihitung berdasarkan kurva kalibrasi.

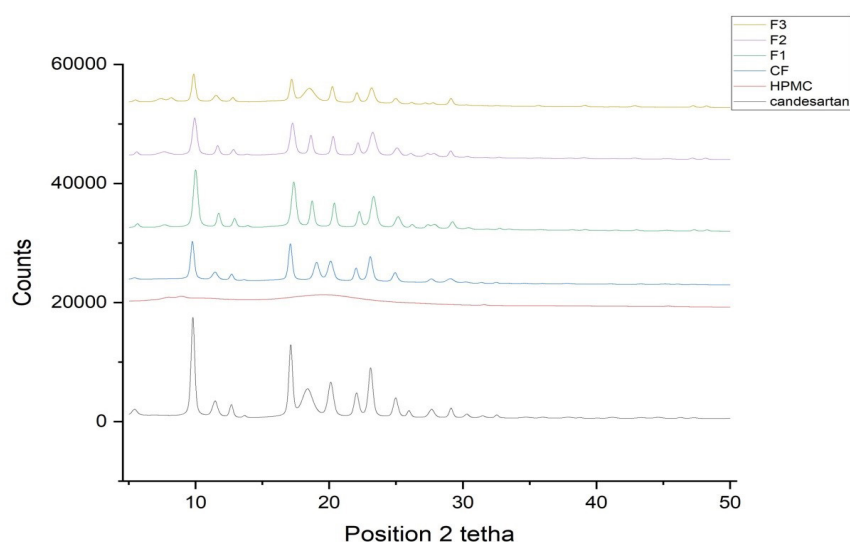
Hasil dan Diskusi

Analisis difraksi sinar-X serbuk (PXRD) adalah analisis yang digunakan untuk menganalisis kristalinitas material [19]. Analisis ini melibatkan energi tinggi yang berasal dari radiasi sinar-X. Fase kristalin akan menunjukkan puncak interferensi yang khas pada difraktogram karena teraturannya susunan atom dalam kisi kristal. Di sisi lain, fasa amorf yang susunannya tidak beraturan akan menunjukkan puncak interferensi yang luas dengan satu atau dua maksimum. Hasil analisis difraksi sinar-X serbuk (PXRD)

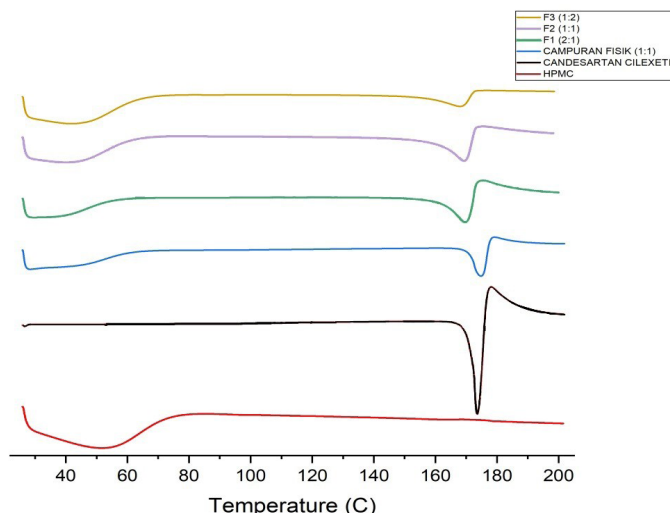
dapat dilihat pada [Gambar 1](#). Pola PXRD menunjukkan bahwa CC memiliki derajat kristalinitas yang tinggi karena adanya puncak tajam yang khas pada sudut difraksi $2\theta = 9,7902^{\circ}$ yaitu 11152,40; sedangkan pada pola difraksi HPMC terbentuk halo amorf (*diffuse*) tanpa adanya puncak difraksi yang khas dan tajam. Pola difraktogram campuran fisik dan dispersi padat CC-HPMC (2:1; 1:1; dan 1:2) menunjukkan penurunan puncak interferensi pada sudut difraksi $2\theta = 9,7902^{\circ}$ (intensitas puncak 4258,69; 6182,23; 4187,52; dan 3131,56) akibat superimposisi puncak difraksi CC dengan HPMC [20].

Penurunan intensitas yang relatif signifikan terjadi pada sampel dengan komposisi CC-HPMC (1:2) walaupun belum mampu menghilangkan puncak difraksi dari CC itu sendiri. Dari hasil ini dapat diketahui bahwa semakin besar komposisi polimer HPMC yang ditambahkan pada formula dispersi padat maka akan semakin besar penurunan kristalinitas CC. Akan tetapi, HPMC yang ditambahkan dengan komposisi 1:2 dan metode *solvent co-evaporation* hanya mampu merubah sebagian CC ke bentuk fase amorfnya. Walaupun demikian, hal ini tetap dapat meningkatkan kelarutan CC karena melemahnya ikatan kisi-kisi kristal CC tersebut [21].

Analisis DSC digunakan untuk mengevaluasi sifat termodinamika material padat akibat pemaparan energi panas. Termogram DSC akan menunjukkan puncak endotermik dan eksotermik, akibat proses peleburan, transisi fasa, rekristalisasi dan dehidrasi (kehilangan molekul air) [22,23]. Berdasarkan [gambar 2](#), dapat dilihat bahwa CC adalah bahan padat yang sangat kristal yang ditunjukkan



Gambar 1. Difraktogram sinar-X dari (A) CC tunggal, (B) HPMC, (C) campuran fisik, (D) dispersi padat formula 1, (E) formula 2 dan (F) formula 3.

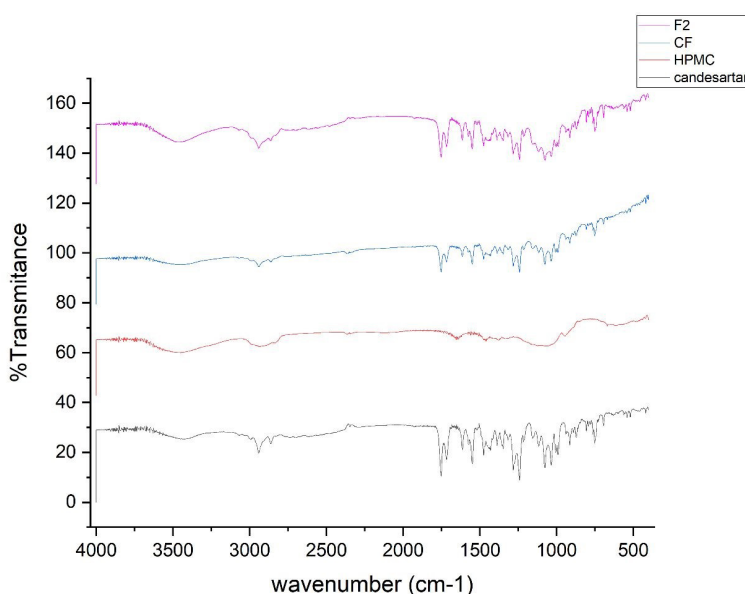


Gambar 2. Termogram DSC dari HPMC, candesartan sileksetil tunggal, campuran fisik , sistem dispersi padat 2:1 (F1), 1:1 (F2), dan 1:2 (F3)

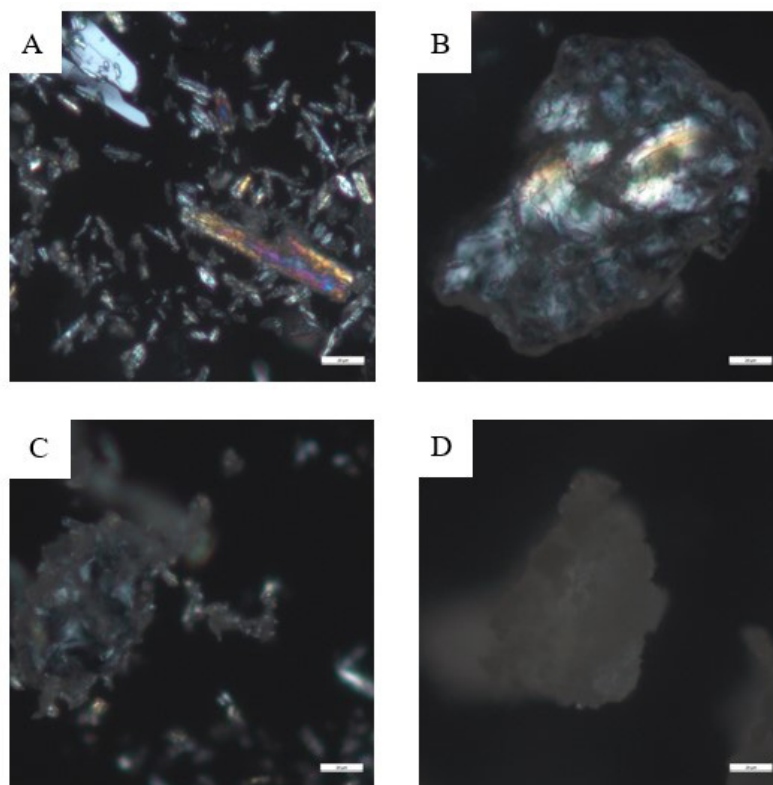
dengan munculnya puncak endotermik yang tajam pada sekitar suhu 170°C. Pada suhu ini CC mengalami proses peleburan. Polimer HPMC juga memperlihatkan ciri khas sebagai padatan amorf dengan munculnya puncak endotermik dengan kisaran yang sangat luas dari 30 hingga 75°C, yang terkait dengan proses hilangnya molekul air dari padatan polimer [24].

Puncak endoterm CC dalam campuran fisik masih dapat terlihat, meskipun titik lebur dan entalpi peleburan lebih rendah dari CC tunggal. Secara berurutan, campuran

fisik, dispersi padat formula 1, 2 dan 3 menunjukkan jumlah energi yang dibutuhkan untuk peleburan pada -50,40; -63,15; -116,64; dan -116,22 mJ. Dari termogram juga terlihat bahwa titik lebur CC pada dispersi padat 1:2 menurun secara signifikan bahkan hampir tidak terlihat dibandingkan dengan campuran fisik dan formula dispersi padat lainnya. Hal ini membuktikan bahwa pembuatan sistem dispersi padat CC dengan *solvent co-evaporation* menyebabkan padatan CC terdispersi sebagian dalam bentuk fase amorf dalam pembawa hidrofilik HPMC [25].



Gambar 3. Spektrum FT-IR dari candesartan sileksetil tunggal, HPMC, campuran fisik (CF), dan sistem dispersi padat 1:1 (F2)



Gambar 4. Mikrofoto dari (A) CC tunggal, (B) HPMC, (C) campuran fisik dan (D) dispersi padat formula 2 (1:1) dengan perbesaran 50x.

Pergeseran puncak endotermik terhadap CC diperlihatkan pada termogram campuran fisik, dispersi padat F1, F2 dan F3 yaitu menjadi 173,65; 171,48; 172,84; dan 171,29 °C. Hal ini berkaitan dengan interaksi antarmolekuler yang terjadi antara CC dengan HPMC dalam keadaan padat [26].

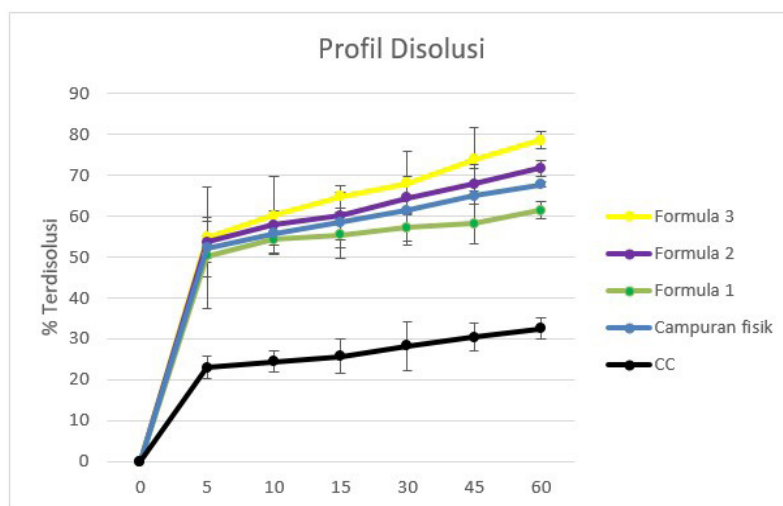
Spektrum FT-IR CC tunggal, HPMC, campuran fisik dan dispersi padat disajikan pada Gambar 3. Spektrum CC tunggal menunjukkan gugus fungsi ester C-O pada bilangan gelombang 1241,88 cm^{-1} , gugus C=O pada 1752,32 cm^{-1} , gugus alfa C-H pada 2940,84 cm^{-1} . Regangan ikatan O-H terdeteksi pada 3448,26 cm^{-1} . Spektrum HPMC menunjukkan ikatan puncak yang lebar pada 3448,38 cm^{-1} yang berasal dari gugus fungsi O-H. C-H aromatik terlihat pada bilangan 2934,93; 1654,41; dan 1735,16 cm^{-1} . Spektrum campuran fisik menunjukkan adanya gugus fungsi pada bilangan gelombang 3448,31; 2940,76; 1549,83; 1752,35; dan 1242,06 cm^{-1} . Sedangkan sistem dispersi padat F2 menunjukkan puncak pada bilangan gelombang 3463,02; 2940,77; 1549,83; 1752,40; dan 1282,13 cm^{-1} .

Berdasarkan data ini terlihat adanya beberapa pergeseran bilangan gelombang pada spektrum campuran

fisik dan dispersi padat, namun masih dalam kisaran bilangan gelombang gugus fungsi. Regangan ikatan O-H pada campuran fisik berada pada bilangan gelombang 3448,31 cm^{-1} , sedangkan pada dispersi padat F2 muncul di bilangan gelombang 3463,02 cm^{-1} . Selain itu, gugus alfa C-H pada campuran fisik berada pada bilangan gelombang 2940,76 cm^{-1} , sedangkan pada dispersi padat F2 muncul di bilangan gelombang 2940,77 cm^{-1} [27].

Hasil analisis dengan spektrum infra merah ini menunjukkan bahwa tidak ada puncak baru pada bilangan gelombang spektrum IR yang menandakan bahwa tidak terbentuk gugus fungsi baru baik dalam campuran fisik maupun sistem dispersi padat CC-HPMC. Hasil ini menunjukkan bahwa dispersi padat tidak melibatkan interaksi kimiawi, melainkan interaksi fisik [28].

Morfologi permukaan CC tunggal, HPMC, campuran fisik dan sistem dispersi padat F2 yang diamati menggunakan mikroskop polarisasi disajikan pada gambar 4. Pada perbesaran 20x, CC tunggal terlihat seperti partikel yang berbentuk kristal sedangkan HPMC seperti bongkahan kristal tetapi dengan ukuran yang lebih besar. Sampel campuran fisik masih memperlihatkan morfologi CC tunggal dan HPMC, sedangkan pada dispersi padat F2,



Gambar 5. Profil disolusi dari CC tunggal, campuran fisik, dispersi padat formula 1, formula 2 dan formula 3 dalam medium dapar fosfat pH 6,5.

morfologi CC dan HPMC sudah tidak dapat dibedakan lagi unsur penyusunnya [29]. Hal ini dikarenakan pada campuran fisik belum terjadi interaksi antara CC dan HPMC, sedangkan pada sistem dispersi padat CC sudah terdispersi ke dalam HPMC.

Profil disolusi CC tunggal, campuran fisik dan dispersi padat ditunjukkan pada Gambar 5. CC tunggal menunjukkan laju disolusi yang rendah dalam media dapar fosfat pH 6,5 yang mengandung tween 80 0,667 %. Dalam waktu 60 menit, CC tunggal yang terdisolusi hanya $32,46 \pm 0,26$ %. Laju disolusi CC pada campuran fisik dari sistem dispersi padat F1, F2, dan F3 menunjukkan peningkatan laju disolusi yang signifikan setelah 60 menit pertama. CC yang telah terdisolusi di menit ke 60 secara berurutan adalah $67,76 \pm 0,07$ %; $61,22 \pm 0,20$ %; $71,74 \pm 0,20$ %; dan $78,58 \pm 0,20$ %. Campuran fisik memiliki persen disolusi yang tidak berbeda signifikan dengan F2 karena komposisi HPMC yang digunakan sama. Berdasarkan hasil ini dapat disimpulkan bahwa peningkatan komposisi polimer dalam sistem dispersi padat CC-HPMC juga meningkatkan laju disolusi CC karena adanya peningkatan disagregasi dan keterbasahan partikel CC oleh polimer hidrofilik sehingga menurunkan tegangan antar muka CC dengan media disolusi [30]. Peningkatan laju disolusi CC dalam sistem dispersi padat juga disebabkan oleh pembentukan fase amorf CC dan penurunan ukuran partikel dalam pembawa HPMC.

Sistem dispersi F3 menunjukkan peningkatan laju disolusi yang paling tinggi dibandingkan lainnya. Hasil ini sejalan dengan hasil karakterisasi yang telah dilakukan. Dispersi padat F3 memiliki derajat kristalinitas paling rendah, entalpi peleburan paling kecil, dan titik leleh paling

rendah yang berhubungan dengan kelarutan paling tinggi. Kelarutan yang tinggi akan berpengaruh positif terhadap laju disolusi [31].

Kesimpulan

Studi ini dengan jelas menunjukkan bahwa pembentukan dispersi padat dalam polimer hidrofilik HPMC dengan teknik *solvent co-evaporation* secara signifikan meningkatkan laju disolusi hingga 2,42 kali kandesartan sileksetil tunggal. Peningkatan disolusi kandesartan sileksetil dalam sistem dispersi padat berhubungan dengan terbentuknya fase amorf dari sebagian obat kristal dan efek solubilisasi polimer hidrofilik HPMC.

Ucapan Terimakasih

Terima kasih kepada PT. Kimia Farma Unit Research and Development, (Bandung) atas pemberian sampel kandesartan sileksetil dengan nomor batch D510115003.

Referensi

- [1]. Arumugam S, Sreedhar R, Thandavarayan RA, Karuppagounder V, Krishnamurthy P, Suzuki K, et al. Angiotensin receptor blockers: Focus on cardiac and renal injury. *Trends Cardiovasc Med*. 2016;26(3):221–8. <https://doi.org/10.1016/j.tcm.2015.06.004>
- [2]. Husain A, Azim MS, Mitra M, Bhasin PS. A review on candesartan: pharmacological and pharmaceutical profile. *J Appl Pharm Sci*. 2011;(Issue):12–7.
- [3]. Gurunath S, Nanjwade BK, Patil PA. Oral bioavailability and intestinal absorption of candesartan cilexetil: Role of naringin as P-glycoprotein inhibitor. *Drug Dev Ind Pharm*. 2015;41(1):170–6. <https://doi.org/10.3109/03639045.2013.850716>

- [4]. Argade P, Patole VC, Pandit AP. Lquisolid compact tablet of candesartan cilexetil with enhanced solubility using Neusilin US2, Aerosil 200 and Triscutol HP. *Indian J Pharm Educ Res.* 2019;53:457–67. <https://doi.org/10.5530/ijper.53.3.78>
- [5]. Salsabila H, Fitriani L, Zaini E. Recent strategies for improving solubility and oral bioavailability of piperine. *Int J Appl Pharm.* 2021;13(4):31–9. <https://doi.org/10.22159/ijap.2021v13i4.41596>
- [6]. Umar S, Usman H, Salsabila H, Zaini E. Solid Dispersion of Tenoxicam–HPMC by Freeze-Drying: Solid State Properties, Dissolution Study, and Analgesic Activity in Mice. *Open Access Maced J Med Sci.* 2022;10(A):800–6. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2022.9553>
- [7]. Yildiz ZI, Kilic ME, Durgun E, Uyar T. Molecular encapsulation of cinnamaldehyde within cyclodextrin inclusion complex electrospun nanofibers: fast-dissolution, enhanced water solubility, high temperature stability, and antibacterial activity of cinnamaldehyde. *J Agric Food Chem.* 2019;67(40):11066–76. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.9b02789>
- [8]. Berthelsen R, Klitgaard M, Rades T, Müllertz A. In vitro digestion models to evaluate lipid based drug delivery systems; present status and current trends. *Adv Drug Deliv Rev.* 2019;142:35–49. <https://doi.org/10.1016/j.addr.2019.06.010>
- [9]. Kim S, Bilgili E, Davé RN. Impact of altered hydrophobicity and reduced agglomeration on dissolution of micronized poorly water-soluble drug powders after dry coating. *Int J Pharm.* 2021;606:120853. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120853>
- [10]. Ahmad M, Mudgil P, Gani A, Hamed F, Masoodi FA, Maqsood S. Nano-encapsulation of catechin in starch nanoparticles: Characterization, release behavior and bioactivity retention during simulated in-vitro digestion. *Food Chem.* 2019;270:95–104. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2018.07.024>
- [11]. Fitriani L, Fitriandi AD, Hasanah U, Zaini E. Nano-Cocrystals of Piperine-Succinic Acid: Physicochemical Characterization and Dissolution Rate Studies. *ChemistrySelect.* 2022;7(14):e202104196. <https://doi.org/10.1002/slct.202104196>
- [12]. Nugraha YP, Sugiyama H, Uekusa H. Ciprofloxacin salt and salt co-crystal with dihydroxybenzoic acids. *Acta Crystallogr E Crystallogr Commun.* 2022;78(3). <https://doi.org/10.1107/S2056989022001177>
- [13]. Tran P, Pyo Y-C, Kim D-H, Lee S-E, Kim J-K, Park J-S. Overview of the manufacturing methods of solid dispersion technology for improving the solubility of poorly water-soluble drugs and application to anticancer drugs. *Pharmaceutics.* 2019;11(3):132. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030132>
- [14]. Dong J, Gao H, Ouyang D. PharmSD: A novel AI-based computational platform for solid dispersion formulation design. *Int J Pharm.* 2021;604:120705. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2021.120705>
- [15]. Sharma KS, Sahoo J, Agrawal S, Kumari A. Solid dispersions: A technology for improving bioavailability. *J anal pharm res.* 2019;8:127–33. <https://doi.org/10.15406/japlr.2019.08.00326>
- [16]. Helsinta N, Halim A, Octavia MD, Rivai H. Solid Dispersion of Fenofibrate Using Poly Ethylene Glycol 6000. 2021; <https://doi.org/10.47760/ijpsm.2021.v06i06.005>
- [17]. Xu H, Liu L, Li X, Ma J, Liu R, Wang S. Extended tacrolimus release via the combination of lipid-based solid dispersion and HPMC hydrogel matrix tablets. *Asian J Pharm Sci.* 2019;14(4):445–54. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.08.001>
- [18]. Shin M-S, Yu JS, Lee J, Ji YS, Joung HJ, Han Y-M, et al. A hydroxypropyl methylcellulose-based solid dispersion of curcumin with enhanced bioavailability and its hepatoprotective activity. *Biomolecules.* 2019;9(7):281. <https://doi.org/10.3390/biom9070281>
- [19]. Dowsett M, Wiesinger R, Adriaens M. X-ray diffraction. In: *Spectroscopy, Diffraction and Tomography in Art and Heritage Science.* Elsevier; 2021. p. 161–207. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818860-6.00011-8>
- [20]. Ma X, Williams III RO. Characterization of amorphous solid dispersions: An update. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2019;50:113–24. <https://doi.org/10.1016/j.jddst.2019.01.017>
- [21]. Wang Z, Sun M, Liu T, Gao Z, Ye Q, Tan X, et al. Co-amorphous solid dispersion systems of lacidipine-spironolactone with improved dissolution rate and enhanced physical stability. *Asian J Pharm Sci.* 2019;14(1):95–103. <https://doi.org/10.1016/j.ajps.2018.11.001>
- [22]. Kurniawan H, Wisudyaningsih B, Nurrahmanto D. Optimasi Kombinasi Polietilen Glikol dan Polivinilpirolidon sebagai Bahan Pembawa pada Dispersi Padat Glibenklamid dengan Desain Faktorial (Optimization of Polyethilen Glycol and Polyvinilpirolidone Combination as the Carrier in Glibenclamide Solid Disp. *Pustaka Kesehatan.* 2016;4(1):27–34.
- [23]. Najih YA, Nailufa Y, Rakhma DN, Widjaja B, Wilujeng M, Dzariasil F. *PHARMACEUTICAL JOURNAL OF INDONESIA.*
- [24]. Frizon F, de Oliveira Eloy J, Donaduzzi CM, Mitsui ML, Marchetti JM. Dissolution rate enhancement of loratadine in polyvinylpyrrolidone K-30 solid dispersions by solvent methods. *Powder Technol.* 2013;235:532–9. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2012.10.019>
- [25]. Pandi P, Bulusu R, Kommineni N, Khan W, Singh M. Amorphous solid dispersions: An update for preparation, characterization, mechanism on bioavailability, stability, regulatory considerations and marketed products. *Int J Pharm.* 2020;586:119560. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2020.119560>
- [26]. Dewi FA, Sopyan I, Rusdiana T. Pemilihan jenis koformer dan metode preparasi dalam sistem penghantaran sediaan Ko-Amorf. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis.* 2021;8(3):242–57. <https://doi.org/10.25077/jsfk.8.3.242-257.2021>
- [27]. Zaini E, Nisak RK, Utami RD, Fitriani L, Ismed F. Effect of milling on physicochemical properties of usnic acid isolated from *Usnea* sp. *Orient J Chem.* 2017;33(6):3031–6. <https://doi.org/10.13005/ojc/330641>
- [28]. Janssens S, Van den Mooter G. Physical chemistry of solid dispersions. *Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 2009;61(12):1571–86. <https://doi.org/10.1211/jpp.61.12.0001>
- [29]. Poudel S, Kim DW. Developing pH-modulated spray dried amorphous solid dispersion of candesartan cilexetil with enhanced in vitro and in vivo performance. *Pharmaceutics.* 2021;13(4):497. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics13040497>
- [30]. Kothawade SN, Pande VV. Formulation optimization of solid dispersion of candesartan cilexetil. *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Health Care.* 2023;15(1):59. https://doi.org/10.4103/ajprhc.ajprhc_104_22
- [31]. Marsac PJ, Shamblin SL, Taylor LS. Theoretical and practical approaches for prediction of drug–polymer miscibility and solubility. *Pharm Res.* 2006;23:2417–26. <https://doi.org/10.1007/s11095-006-9063-9>



Copyright © 2023 The author(s). You are free to share (copy and redistribute the material in any medium or format) and adapt (remix, transform, and build upon the material for any purpose, even commercially) under the following terms: Attribution — You must give appropriate credit, provide a link to the license, and indicate if changes were made. You may do so in any reasonable manner, but not in any way that suggests the licensor endorses you or your use; ShareAlike — If you remix, transform, or build upon the material, you must distribute your contributions under the same license as the original (<https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/>)