

**STUDI LITERATUR
PENINGKATAN DISOLUSI OBAT SUKAR LARUT AIR
MELALUI PEMBENTUKAN DISPERSI PADAT**

SKRIPSI

**SARI INDRIYANI
A181040**



**SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
YAYASAN HAZANAH
BANDUNG
2022**

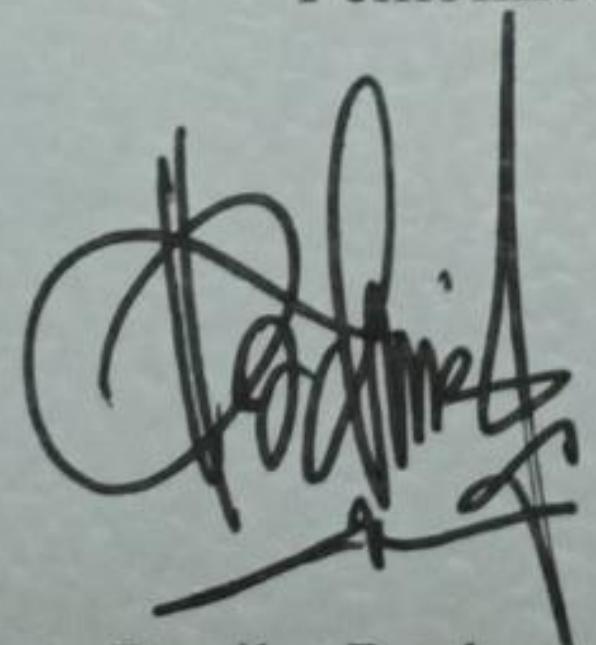
**STUDI LITERATUR
PENINGKATAN DISOLUSI OBAT SUKAR LARUT AIR MELALUI
PEMBENTUKAN DISPERSI PADAT**

**SARI INDRIYANI
A181040**

Oktober 2022

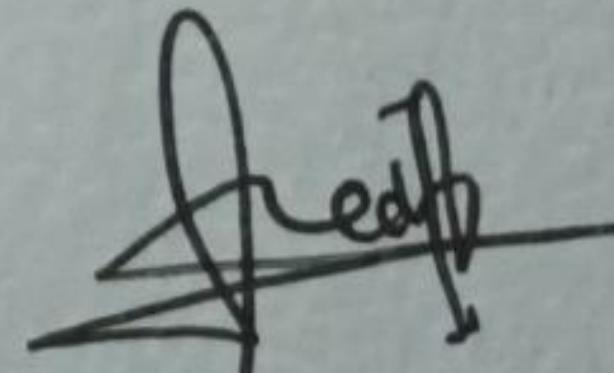
Disetujui oleh :

Pembimbing



apt. Revika Rachmaniar, M.Farm.

Pembimbing



apt. Ledianasari, M.Farm.

**STUDI LITERATUR
PENINGKATAN DISOLUSI OBAT SUKAR LARUT AIR MELALUI
PEMBENTUKAN DISPERSI PADAT**

**SARI INDRIYANI
A181040**

Oktober 2022

Disetujui oleh :

Pembimbing

Pembimbing

apt. Revika Rachmaniar, M.Farm.

apt. Ledianasari, M.Farm.

Kutipan atau saduran baik sebagian ataupun seluruh naskah, harus menyebut nama pengarang dan sumber aslinya, yaitu Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Skripsi ini penulis dedikasikan khususnya kepada kedua orang tua dan kakak karena ketulusannya yang telah mendoakan setiap saat, serta memberikan dukungan dan semangat yang tak pernah putus dalam menyusun skripsi ini hingga selesai.

ABSTRAK

Sekitar 80-90% senyawa obat memiliki permasalahan kelarutan dan laju disolusi. Salah satu untuk mengatasi hal tersebut menggunakan metode dispersi padat. Telah banyak penelitian dan *review journal* membahas peningkatan disolusi obat sukar larut air melalui dispersi padat, tetapi belum ada yang merekomendasikan secara spesifik metode, polimer, dan variasi komponen efektif untuk meningkatkan laju disolusi. Tujuan *review journal* ini adalah menganalisis metode pembentukan, polimer, dan variasi komponen sistem dispersi padat yang efektif terhadap peningkatan laju disolusi. *Review journal* ini berupa *systematic literature review* menggunakan metode *review PICOC* (*Population, Intervention, Comparison, Outcomes, and Context*). Hasil *review journal* menunjukkan jenis polimer, variasi komponen, dan proses pembuatan mempengaruhi peningkatan disolusi zat aktif sukar larut air. Matriks hidrofilik PVA mampu meningkatkan disolusi tertinggi pada ketoprofen. Rasio obat:matriks 1:2 mampu meningkatkan disolusi pada asam mefenamat, diacerein, genistein, ketoprofen, dan meloksikam. Metode pelarutan telah berhasil mampu meningkatkan disolusi asam mefenamat, diacerein, genistein, glimepirid, ibuprofen, ketoprofen, meloksikam, dan natrium diklofenak. Matriks PVA dengan rasio ketoprofen:PVA 1:2 menggunakan metode pelarutan menunjukkan disolusi tertinggi pada ketoprofen, yaitu 15,8 kalinya. Berdasarkan *review* ini diperoleh kesimpulan bahwa penggunaan polimer yang sesuai dengan konsentrasi tertentu menggunakan metode perlarutan dalam pembentukan dispersi padat dapat berpengaruh signifikan terhadap laju disolusi obat sukar larut air.

Kata kunci: Dispersi padat, peningkatan disolusi, obat sukar larut air

ABSTRACT

About 80-90% of drug compounds have solubility and dissolution rate problems. One way to overcome is to use the solid-state dispersion method. There have been many studies and journal reviews discussing increasing the dissolution of water-soluble drugs by solid dispersions, but no one has specifically recommended methods, polymers, and variations of active components to increase the rate of dissolution. This journal review aims to analyse the formation methods, polymers and system variations of solid dispersion components that effectively increase the dissolution rate. This journal search is a systematic literature search using the PICOC (Population, Intervention, Comparison, Outcomes, and Context) review method. The results of the review journal show that the type of polymer, variety of components and manufacturing process influence the increase in the dissolution of poorly water-soluble drugs. The hydrophilic PVA matrix was able to increase the highest dissolution of ketoprofen. A drug:matrix ratio of 1:2 was able to increase the dissolution of mefenamic acid, diacerein, genistein, ketoprofen, and meloxicam.. The solvation procedure was successful in increasing the dissolution of mefenamic acid, diacerein, genistein, glimepiride, ibuprofen, ketoprofen, meloxicam, diclofenac sodium. PVA matrix with a 1:2 ketoprofen:PVA ratio using the dissolution method showed the highest dissolution of ketoprofen which was 15.8-fold. Based on this review, it was concluded that the use of polymers in certain concentrations using the solvation method in the formation of dispersions can significantly affect the rate of dissolution of poorly water-soluble drugs.

Keywords: Solid dispersion, increased dissolution, poorly soluble drugs

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim

Dengan mengucapkan *Alhamdulilahirabbil 'alamin*, segala puji dan syukur penulis panjatkan ke hadirat Allah SWT atas segala berkah rahmat dan ridho-Nya penulis dapat menyelesaikan penelitian dan penulisan skripsi yang berjudul **“STUDI LITERATUR: PENINGKATAN DISOLUSI OBAT SUKAR LARUT AIR MELALUI PEMBENTUKAN DISPERSI PADAT”**.

Penelitian dan penulisan skripsi ini dilakukan untuk memenuhi salah satu syarat untuk mendapatkan gelar sarjana pada jurusan Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Penulis mengucapkan terima kasih khususnya kepada dosen pembimbing apt. Revika Rachmaniar, M.Farm. dan apt. Ledianasari, M.Farm., yang telah membimbing, memberikan nasihat dan dukungan, serta pengorbanan yang diberikan dalam menyelesaikan penelitian dan skripsi ini. Pada kesempatan ini, tidak lupa penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada:

1. Dr. apt. Adang Firmansyah, M.Si., selaku Ketua Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
2. Dr. apt. Diki Prayugo W., M.Si., selaku Wakil Ketua I Bidang Akademik Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
3. Dr. apt. Wiwin Winingsih, M.Si., selaku Ketua Program Studi Sarjana Farmasi Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia,
4. Irma Mardiah, M.Si., selaku Dosen Wali yang telah memberikan bimbingan dan motivasi,
5. Seluruh staf dosen, staf administrasi, asisten laboratorium, dan seluruh karyawan Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia yang telah banyak membantu penulis selama proses perkuliahan,
6. Serta teman-teman seperjuangan angkatan 2018 yang telah memberikan motivasi, dukungan, dan berjuang bersama selama menempuh pembelajaran di Sekolah Tinggi Farmasi Indonesia.

Dalam penyusunan skripsi ini masih banyak kesalahan dan kekurangan karena pengetahuan yang masih sangat terbatas. Oleh karena itu, dengan segala kerendahan hati diharapkan masukan berupa kritik dan saran yang bersifat membangun untuk perbaikan di masa yang akan datang. Penulis berharap semoga tugas akhir ini akan memberikan manfaat bagi penulis sendiri dan juga bagi pihak lain yang berkepentingan.

Bandung, Oktober 2022
Penulis

DAFTAR ISI

LEMBAR PENGESAHAN	i
KUTIPAN.....	ii
PERSEMBAHAN.....	iii
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
KATA PENGANTAR.....	vi
DAFTAR ISI.....	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR.....	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Identifikasi Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian	3
1.4 Kegunaan Penelitian.....	3
1.5 Waktu dan Tempat Kegiatan.....	3
BAB II TINJAUAN PUSTAKA.....	4
2.1 Kelarutan	4
2.2 Sistem Klasifikasi Biofarmasi.....	4
2.3 Disolusi	6
2.4 Dispersi Padat	8
2.4.1 Klasifikasi Dispersi Padat	8
2.4.2 Metode Pembuatan Dispersi Padat.....	10
2.5 Karakteristik Sistem Dispersi.....	11
2.6 Obat Yang Sukar Larut Dalam Air	12
2.6.1 Acyclovir	13
2.6.2 Asam Mefenamat	13
2.6.3 Diacerein	13
2.6.4 Genistein.....	14
2.6.5 Glimepiride.....	14

2.6.6	Ibuprofen	14
2.6.7	Ketoprofen.....	15
2.6.8	Meloksikam.....	15
2.6.9	Natrium Diklofenak.....	15
2.6.10	Nimodipin.....	16
BAB III	METODE PENELITIAN	17
3.1	Metodologi Penelitian	17
3.2	Publikasi.....	18
BAB IV	HASIL PENELITIAN DAN PEMBAHASAN	19
4.1	Pengaruh Matriks	19
4.2	Pengaruh Variasi Komposisi.....	24
4.3	Pengaruh Metode Dispersi Padat	27
BAB V	SIMPULAN DAN ALUR PENELITIAN SELANJUTNYA	29
5.1	Simpulan	29
5.2	Alur Penelitian Selanjutnya.....	29
DAFTAR PUSTAKA		30
LAMPIRAN.....		35

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
2.1 Istilah Kelarutan Suatu Zat Dalam Suatu Pelarut	4
2.2 Sistem Klasifikasi Biofarmasi.....	5
3.1 PICOC	17
4.1 Peningkatan Disolusi Terhadap Obat Yang Sukar Larut Air.....	20

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Struktur Acyclovir.....	13
2.2 Struktur Asam Mefenamat	13
2.3 Struktur Diacerein	13
2.4 Struktur Genistein	14
2.5 Struktur Glimepiride	14
2.6 Struktur Ibuprofen.....	14
2.7 Struktur Ketoprofen	15
2.8 Struktur Meloksikam.....	15
2.9 Struktur Natrium Diklofenak	15
2.10 Struktur Nimodipin	16
3.1 Alur Pencarian Jurnal Penelitian.....	18
3.2 Skema Pemetaan Jurnal Penelitian.....	18

DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Bukti Submit Jurnal	35

DAFTAR PUSTAKA

- Agung, S. W., Rina, W., Maria, D. O., dan Harrizul, R. 2021. "Tinjauan: Peningkatan Laju Disolusi Ofloksasin Dalam Sistem Dispersi Padat." *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Medicine*. 6(1): 31-32.
- Alatas, F. 2006. "Pengaruh Konsentrasi PEG 4000 Terhadap Laju Disolusi Ketoprofen Dalam Sistem Dispersi Padat Ketoprofen-PEG 4000." *Majalah Farmasi Indonesia*. 17(2): 57-62.
- Al-Kaff, Z. S. 2016. "Perbandingan Kadar dan Profil Disolusi Serta Mutu Fisik Tablet Glimepiride 2 Mg Generik dan Generik Bermerk." *Skripsi*. Jakarta: UIN Syarif Hidayatullah. Hal. 4.
- Alkautsar, M., Ranny, D., Zuriyah, L. Z., dan Annisa, K. S. 2022. "Peningkatan Laju Disolusi Bahan Aktif Farmasi Dalam Sistem Dispersi Padat." *Clinical, Pharmaceutical, Analytical, and Pharmacy Community Journal*. 1(1): 1-6.
- Apsari, K., dan Chaerunisa, A. Y. 2020. "Review Jurnal: Upaya Peningkatan Kelarutan Obat." *Farmaka*. 18(2): 56-68.
- Aslam, R. I. 2016. "Pengaruh Konsentrasi Polivinil Pirolidon (PVP) K-30 Terhadap Laju Disolusi Asam Mefenamat Dalam Sistem Dispersi Padat." *Skripsi*. Makassar: Universitas Islam Negeri Alauddin Makassar. Hal. 20-22.
- Barve, A. V., Komal, S. M., Amol, S. D., Ramdas, B. R., and Vijay, R. M. 2020. "Solid Dispersion: a Novel Approach for Solubility and Bioavailability Enhancement Of Poorly Water Soluble Drugs." *International Journal of Research in Pharmaceutical and Nano Sciences*. 9(3): 106-116.
- Bazzo, G. C., Bianca, R. P., and Hellen, K. S. 2020. "Eutectic Mixtures as an Approach to Enhance Solubility, Dissolution Rate and Oral Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs." *International Journal of Pharmaceutics*. 588(119): 476-477.
- Bhowmik, D., G. Harish, S. Duraivel, B. Pragathi K., Vinod, R., and K. P. Sampath K. 2012. "Solid Dispersion a Approach to Enhance The Dissolution Rate of Poorly Water Soluble Drugs." *The Pharma Innovation Journal*. 1(12): 24-25.
- Billyansa, A. 2018. "Kajian Bobot Molekul Polietilen Glikol (PEG) Terhadap Profil Disolusi Kurkumin Dalam Sistem Dispersi Padat Ekstrak Kunyit-PEG." *Skripsi*. Yogyakarta: Fakultas Farmasi Universitas Sanata Dharma. Hal. 1.

- Budiyani, Nindy Fitria Wahida. 2019. "Pengaruh Penggunaan Manitol Sebagai Polimer Hidrofilik Dalam Dispersi Padat Asam Mefenamat." *Skripsi*. Malang: Program Studi Sarjana Farmasi Fakultas Kedokteran Universitas Brawijaya. Hal. 31-33.
- Darise, S. A. 2022. "Perbandingan Pemberian Preventif Analgesia Antara Ibuprofen 400 Mg, 800 Mg Kombinasi Deksametasone 10 Mg, Dengan Ibuprofen 800 Mg Terhadap Kadar Interleukin 6 dan Intensitas Nyeri Pada Pasien Pascabedah Dekompreksi dan Stabilisasi Posterior Tulang Belakang." *Tesis*. Makassar: Fakultas Kedokteran Universitas Hasanuddin. Hal. 13.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 2020. *Farmakope Indonesia*. Edisi Ke-6. Jakarta: Kementerian Kesehatan RI. Hal. 35.
- Deshmukh, D. B., P. D. Gaikwad, V. H. Bankar, and S. P. Pawar. 2010. "Dissolution Enhancement of Poorly Water Soluble Diacerein by Solid Dispersion Technique." *Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 2(11): 734-739.
- Dhillon, B., Narendra, K. G., Rishabha, M., and Pramod K. S. 2014. "Poorly Water Soluble Drugs: Change in Solubility for Improved Dissolution Characteristics a Review." *Global Journal of Pharmacology*. 18(1): 26-35.
- Dua, K., Kavita, P., and Adinarayana, G. 2012. "Dissolution Behaviour of Aclofenac PVP Coprecipitates." *Ars Pharmaceutica*. 53(3): 7-11.
- Fadhila, Q. Z., Soraya, R. M., dan Tiana, M. 2018. "Review: Studi In-Vivo Sediaan Transdermal Ketoprofen Sebagai Antiinflamasi." *Farmaka*. 16(3): 288.
- Fouad, S. A., Fady, A. M., Mohamed, A. El-Nabarawi, Khalid, A. Z., and Amira, M. G. 2021. "Preparation of Solid Dispersion System for Enhanced Dissoolusion of Poorly Water Soluble Diacerein: In-Vitro Evaluation, Optimization, and Physiologically Based Pharmakokinetik Modeling." *Plos Satu*. 16(1): 3-7.
- Ganesen, S. S. 2016. "Studi Penggunaan Nimodipin Pada Pasien Stroke Pendarahan Subaraknoid Non Traumatik Berdasarkan Gambaran Angiografi Serebral." *Skripsi*. Surabaya: Fakultas Farmasi Universitas Airlangga. Hal. 34-35.
- Gurunath, S., Sabbani, P. K., Nanjwade, K. B., and Paragouda, A. P. 2013. "Amorphous Solid Dispersion Method for Improving Oral Bioavailability of Poorly Water-Soluble Drugs." *International Journal of Pharmaceutics*. 6(4): 476-480.
- Hadun, M. I. 2020. "Kajian Potensi Inkompatibilitas dan Instabilitas Sediaan Racikan Kapsul Yang Mengandung Metilprednison, Diazepam, dan

- Natrium Diklofenak." *Skripsi*. Yogyakarta: Universitas Sanata Dharma. Hal. 11.
- Haeria. 2011. "Karakterisasi Struktur dan Uji Disolusi Kokristal Asiklovir-Asam Askorbat Secara *Solid State Grinding*." *Tesis*. Makassar: Program Pascasarjana Universitas Hasanuddin. Hal. 9.
- Han, J., Wei, Y., Lu, Y., Wang, R., Zhang, J., Gao, Y., and Qian, S. 2020. "Coamorphous Systems for The Delivery of Poorly Water-Soluble Drugs: Recent Advances and an Update." *Expert Opinion on Drug Delivery*. P. 1-8.
- Husna, D. 2015. "Pengaruh Polietilen Glikol (PEG) dan Etilendiaminatetraasetat (EDTA) Dalam Analisis Fenilpiruvat Menggunakan Plat Silika Gel Terimmobilisasi Ferri Ammonium Sulfat." *Skripsi*. Malang: Universitas Islam Negeri Maulana Malik Ibrahim. Hal. 19-20.
- Ikram and Kapil, K. 2020. "Solid Dispersion: Solubility Enhancement Technique of Poorly Water Soluble Drug." *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*. 10(1): 173-177.
- Leuner, C., and Jennifer, D. 2000. "Improving Drug Solubility for Oral Delivery Using Solid Dispersions." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 50(1) : 47-54.
- Najih, Y. A., Yuyun, N., Dita, N. R., Bambang, W., Lailatul, S., dan Choirun, M. 2021. "Karakterisasi Sistem Dispersi Padat Meloksikam Dengan Matriks PEG 6000 dan Poloxamer 188 Dibuat Dengan Menggunakan Metode Peleburan." *Journal of Islamic Pharmacy*. 6(1): 46-47.
- Noval dan Rosyifa. 2021. "Dispersi Padat Untuk Peningkatan Laju Disolusi Natrium Diklofenak Dengan Variasi Konsentrasi Polivinil Pirolidon K-30." *Journal of Pharmaceutical Care Anwar Medika*. 6(2): 94-99.
- Nurhadijah, G., Fitrianti, D., dan Sani, E. P. 2015. "Peningkatan Kelarutan dan Laju Disolusi Glimepirid Dengan Teknik Dispersi Padat Menggunakan Polimer PVP K-30." *Seminar Penelitian*. Hal. 316-321.
- Petticrew, M., and Roberts, H. 2006. *Systematic Reviews in the Social Sciences: A Practical Guide*. United State of America: Blackwell. P. 284-292.
- Retnowati, D., dan Dwi, S. 2010. "Peningkatan Disolusi Ibuprofen Dengan Sistem Dispersi Padat Ibuprofen PVP K-90." *Majalah Farmasi Airlangga*. 8(1): 24-28
- Rinaldi. 2016. "Pengaruh Metode Dispersi Padat Terhadap Profil Disolusi Meloksikam." *Tesis*. Medan: Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara. Hal. 31-33.

- Rosaini, H., Yolla, E. N. S., Indra, M., Auzal, H., dan Wahyu, M. S. 2020. "Karakterisasi Sifat Fisikokimia Sistem Dispersi Padat Nimodipin Dengan Poloxamer 188 Menggunakan Metode Penggilingan Bersama." *Journal Of Pharmacy and Science*. 4(2): 18-19.
- Safitri, N. 2018. "Uji Disolusi Ketoprofen Dalam Sistem Dispersi Padat Menggunakan Kombinasi Matriks PVP K-30 dan Urea." *Skripsi*. Makassar: Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin. Hal. 19-35.
- Sagala, R. J. 2019. "Review: Metode Peningkatan Kecepatan Disolusi Dikombinasi Dengan Penambahan Surfaktan." *Galenika Journal of Pharmacy*. 5(1): 84-92.
- Saifullah, T., Fudholi, A., and Nugroho, A. 2011. "Pengaruh Medium Disolusi Pada Profil Disolusi Ranitidin HCl dari Sediaan Gastroretentive." *Majalah Farmaceutik*. 7(3): 100-107.
- Salma, U. K., Dolih, G., dan Hanina, L. H. 2021. "Review Artikel: Peningkatan Kelarutan Atorvastatin Dengan Berbagai Metode Dispersi Padat." *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*. 4(1): 6-10.
- Setiawan, B., Erizal, Z., dan Salman, U. 2015. "Peningkatan Laju Disolusi Acyclovir Dengan Metode Sistem Dispersi Padat Menggunakan Poloxamer 188." *Scientia*. 5(1):6-13.
- Setyawan, D., A. Ahmad F., Dayanara, J., Helmy, Y., dan Retno, S. 2017. "Enhancement of Solubility and Dissolution Rate of Quercetin With Solid Dispersion System Formation Using Hydroxypropyl Methyl Cellulose Matrix." *Thai Journal of Pharmaceutical Sciences*. 41(3): 112-116.
- Shohin, I. E., Kulinich, J. I., Ramenskaya, G. V., Abrahamsson, B., Kopp, S., Langguth, P., Polli, J. E., Shah, V. P., Groot, D. W., Barends, D. M., and Dressman, J. B. 2012. "Monographs for Immediate Release Solid Oral Dosage Forms: Ketoprofen." *J. Pharm. Sci.* 101(10): 3593-3603.
- Sinila, S. 2016. *Farmasi Fisika*. Jakarta: Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Hal. 123-132.
- Sultan, A., Nur, I., dan Isriany, I. 2019. "Peningkatan Kadar Ketoprofen Terdisolusi Melalui Pembentukan Dispersi Padat Menggunakan Polivinil Alkohol (PVA)." *Galenika Journal of Pharmacy*. 5(1): 43-48.
- Sweetman, S. C. 2009. *Martindale The Complete Drug Reference Thirty-Sixth Edition*. Pharmaceutical Press. P. 73–74.
- Trianggani, D. F., dan Sulistyaningsih. 2018. "Artikel Tinjauan: Dispersi Padat." *Farmaka*. 16(1): 93-102.

- Wahyuni, R., Salman, U., dan Zulfareda, P. 2016. "Studi Sistem Dispersi Padat Ibuprofen-Manitol Dengan Metode Pelarutan." *Jurnal Farmasi Higea*. 8(1): 75-85.
- Wicaksono, Y., dan Budipratiwi, W. 2015 "Studi Termodinamika dan Kinetika Kelarutan Kokristal Atorvastatin." *Laporan Penelitian Fundamental*. Pasuruan: Universitas Jember. Hal. 6-7.
- Winokan, Hotma, G., dan Iyan, S. 2019. "Review: Karateristik Disolusi Tablet Immediate Release Dengan API BCS Kelas II Sebagai Biowaiver Serta Pendekatan Untuk Meningkatkan Kelarutannya." *Farmaka*. 17(2): 442-444.
- Zaini, E., Vike, Z. P., Maria, D. O., dan Friardi, I. 2017. "Peningkatan Laju Disolusi Dispersi Padat Amorf Genistein dengan PVP K-30." *Jurnal Sains Farmasi dan Klinis*. 4(2): 67-72.