

**TEKNOLOGI DISPERSI PADAT DAN KOKKRISTALISASI DALAM
PENGEMBANGAN FARMASI: STRATEGI EFEKTIF UNTUK
STABILITAS DAN KELARUTAN BAHAN AKTIF**

**Gina Wulandari¹, Dina Kamila², Sela Mustika Rohayat³, Isna Alia Rahmawati⁴,
Anisa⁵, Muhamad Reza Pahlevi⁶, Garnadi Jafar⁷, Novaliana Devianti Sagita⁸**

Email : novaliana.sagita@bku.ac.id¹

Bhakti Kencana University

ABSTRAK

Studi ini mengeksplorasi penerapan teknologi dispersi padat dan kokristalisasi dalam pengembangan farmasi, dengan fokus pada peningkatan stabilitas dan kelarutan bahan farmasi aktif yang kurang larut (API). Penelitian ini menyoroti tantangan yang dihadapi oleh API, terutama yang diklasifikasikan di bawah kelas II dan IV dari Sistem Klasifikasi Biofarmasi (BCS), yang sering menunjukkan masalah kelarutan dan stabilitas rendah karena faktor lingkungan. Dengan menggunakan sistem Ternary Solid Dispersion (TSD), penelitian ini menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam kelarutan, ketersediaan hayati, dan stabilitas API, dicapai melalui penggabungan komponen ketiga seperti polimer atau surfaktan yang mencegah rekristalisasi dan meningkatkan struktur amorf API. Selain itu, temuan menunjukkan bahwa kokristalisasi dapat secara efektif mengatasi tantangan kelarutan dan distribusi, sebagaimana dibuktikan oleh peningkatan bioavailabilitas dan distribusi serebral bexarotene bila dikombinasikan dengan ligustrazine. Secara keseluruhan, penelitian ini memberikan pengetahuan mengenai strategi formulasi inovatif yang dapat meningkatkan kemanjuran terapeutik obat-obatan modern, membuka jalan bagi aplikasi klinis lebih lanjut dan penelitian dalam formulasi obat. Pengiriman naskah melalui Website <https://kjif.unjani.ac.id/>.

Kata Kunci: Dispersi Padat, Kokristal, Ketersediaan Hayati.

ABSTRACT

This study explores the application of solid dispersion and cocrystallization technologies in pharmaceutical development, with a focus on improving the stability and solubility of poorly soluble active pharmaceutical ingredients (APIs). This study highlights the challenges faced by APIs, especially those classified under classes II and IV of the Biopharmaceutical Classification System (BCS), which often exhibit poor solubility and stability issues due to environmental factors. Using a Ternary Solid Dispersion (TSD) system, this study demonstrates significant improvements in the solubility, bioavailability, and stability of APIs, achieved through the incorporation of a third component such as a polymer or surfactant that prevents recrystallization and enhances the amorphous structure of the API. Furthermore, the findings suggest that cocrystallization can effectively address solubility and distribution challenges, as evidenced by the improved bioavailability and cerebral distribution of bexarotene when combined with ligustrazine. Overall, this study provides valuable insights into innovative formulation strategies that can enhance the therapeutic efficacy of modern pharmaceuticals, paving the way for further clinical applications and research in drug formulation. The paper should be submitted through the website <https://kjif.unjani.ac.id/>.

Keywords: Solid Dispersion, Cocrystal, Bioavailability.

PENDAHULUAN

Stabilitas bahan aktif farmasi (API) merupakan salah satu aspek utama yang mempengaruhi mutu, keamanan, dan kemanjuran terapeutik suatu obat. Banyak bahan aktif, terutama yang termasuk kelas II dan IV Sistem Klasifikasi Biofarmasi “BCS”, memiliki masalah stabilitas karena kelarutannya yang rendah dan kepekaannya terhadap faktor lingkungan seperti kelembaban, suhu, dan cahaya. Ketidakstabilan ini tidak hanya mengurangi kemanjuran farmakologi bahan aktif, namun juga dapat memperpendek umur simpan dan meningkatkan risiko kegagalan pengobatan (Sutoro et al., 2023)

Dispersi padat dan kokristalisasi adalah dua pendekatan yang dipelajari secara ekstensif dan inovatif untuk mengatasi masalah stabilitas dan meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas bahan aktif. Dalam dispersi padat, API dikaitkan dengan matriks polimer inert, biasanya dalam bentuk amorf. Matriks ini berfungsi untuk melindungi API dari degradasi, meningkatkan kelarutan dengan mengubah API menjadi bentuk amorf, dan meningkatkan laju disolusi dengan meningkatkan porositas dan keterbasahan. SD dapat didefinisikan sebagai dispersi satu atau lebih bahan aktif farmasi (API) dalam keadaan padat pembawa inert atau matriks yang dibuat melalui proses peleburan, proses penguapan pelarut, atau kombinasi kedua proses ini. SD dapat diproduksi dengan menggunakan teknik manufaktur berbiaya rendah menggunakan eksipien yang terkenal, tersedia secara luas, dan aman. Mekanisme yang meningkatkan kelarutan dan laju disolusi API dalam SD termasuk mengurangi ukuran partikel, membentuk larutan padat obat dalam matriks polimer inert, meningkatkan porositas SD, meningkatkan keterbasahan, melarutkan API, atau melibatkan konversi suatu obat dari bentuk kristal ke bentuk amorfnya. (Krsti et al., 2022).

Dalam industri farmasi, terdapat kebutuhan mendesak untuk meningkatkan stabilitas API melalui teknik formulasi yang inovatif, terutama mengingat banyaknya API baru dengan kelarutan rendah. Dispersi padat telah menjadi salah satu metode yang paling umum digunakan karena kemampuannya meningkatkan kelarutan secara signifikan. Teknologi ini memanfaatkan matriks polimer seperti poloxamers, povidone, dan copovidone, yang tidak hanya meningkatkan resolusi tetapi juga membantu menjaga stabilitas API selama penyimpanan. Namun, tantangan seperti risiko rekristalisasi dan degradasi akibat interaksi dengan polimer masih menjadi perhatian utama (Dutt et al., 2022).

Di sisi lain, ko-kristalisasi memberikan pendekatan yang lebih sederhana dan stabil karena bentuk kimia bahan aktifnya tidak berubah. Kokristalisasi dapat meningkatkan sifat fisikokimia API tanpa mempengaruhi aktivitas biologisnya dengan membentuk struktur kristal baru dengan koformer yang kompatibel. Metode ini telah menarik banyak perhatian karena dapat menghasilkan produk dengan stabilitas termodinamika yang tinggi dan ketersediaan hayati yang lebih baik. Oleh karena itu, penelitian yang membandingkan kedua pendekatan ini sangat penting untuk memberikan panduan yang lebih jelas mengenai penerapan dan keterbatasan masing-masing metode.

Dalam pengembangan farmasi modern, stabilitas dan kelarutan bahan aktif farmasi (API) memainkan peran penting untuk memastikan efektivitas dan keamanan terapi. Salah satu tantangan terbesar dalam pengembangan formulasi farmasi adalah banyaknya API yang memiliki sifat kelarutan rendah, terutama dalam air, sehingga membatasi bioavailabilitasnya. Sebagai solusi, berbagai teknologi telah dikembangkan untuk mengatasi tantangan ini, termasuk metode dispersi padat dan kokristalisasi.

Dispersi padat adalah pendekatan yang memanfaatkan matriks polimer untuk mendispersikan API dalam bentuk amorf atau semi-kristal. Konversi API dari bentuk kristal menjadi amorf melalui dispersi padat dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi secara

signifikan. Polimer yang digunakan dalam teknologi ini, seperti poloxamer, copovidone, atau macrogol, juga berperan dalam mencegah rekristalisasi API selama penyimpanan, meskipun stabilitas jangka panjang tetap menjadi tantangan yang memerlukan perhatian lebih.

Di sisi lain, kokristalisasi adalah metode yang melibatkan pembentukan kokristal API dengan molekul pendamping (co-former) melalui ikatan non-kovalen. Teknik ini memberikan keuntungan dalam meningkatkan stabilitas termodinamika API tanpa mengubah struktur kimianya.

Kokristalisasi juga memungkinkan API untuk menunjukkan profil kelarutan dan disolusi yang lebih baik tanpa perlu menggunakan matriks amorf, sehingga mengurangi risiko perubahan fisik selama penyimpanan.

Pendekatan kombinasi antara dispersi padat dan kokristalisasi juga semakin sering dipertimbangkan sebagai alternatif untuk mengatasi tantangan yang lebih kompleks, seperti API yang tidak hanya sulit larut tetapi juga rentan terhadap degradasi. Pengembangan formulasi farmasi berbasis teknologi ini membutuhkan pemahaman mendalam tentang interaksi API, matriks polimer, dan co-former, serta pengujian ekstensif untuk memastikan stabilitas dan efisiensinya.

Dengan mengintegrasikan strategi-strategi ini, penelitian diharapkan dapat memberikan kontribusi nyata terhadap pengembangan formulasi farmasi yang lebih stabil, efisien, dan dapat diakses secara luas, terutama untuk API yang memiliki tantangan stabilitas dan kelarutan tinggi.

METODE PENELITIAN

Bahan

Dalam studi terkait cocrystal (New Co-Crystal of Bexarotene and Ligustrazine: Improving the Pharmacokinetics and Tissue

Distribution of Bexarotene in SD Rats), bahan utama yang dimanfaatkan adalah Bexarotene (BEX) dengan Tingkat kemurnian lebih dari 99%, berfungsi sebagai bahan aktif farmasi (API), serta Ligustrazine (LIG) dengan kemurnian lebih dari 98% yang berperan sebagai co-former. Etanol digunakan sebagai pelarut dalam proses pembentukan cocrystal, sementara Teknik penggilingan berbantuan cairan dan sublimasi diaplikasikan untuk menghilangkan kelebihan LIG. (Ren et al., 2020)

Dalam studi lain yang masih bersangkutan dengan co-crystal (A Brief Discussion of Multi-Component Organic Solids: Key Emphasis on Co-Crystallization), menjelaskan berbagai metode pembentukan kokristal. Kokristalisasi berbasis larutan melibatkan teknik seperti supersaturasi larutan melalui pendinginan atau penguapan pelarut serta kristalisasi bubuk dengan pengadukan bahan farmasi aktif (API) dan ko-former. Selain itu, ada metode berbasis penggilingan mencakup penggilingan solid-state yang dilakukan tanpa pelarut, atau penggilingan tetes pelarut dengan penambahan sedikit pelarut untuk mempercepat proses. Teknik inovatif seperti mikroskopi tahap panas memungkinkan visualisasi pembentukan zona pencampuran, sementara metode ultrasonik dan penggunaan fluida superkritis membantu menciptakan kondisi ideal untuk kristalisasi. Ekstrusi lelehan panas menggunakan panas tanpa pelarut untuk membentuk kristal, bergantung pada stabilitas termal bahan. Proses skrining menggunakan aturan pKa untuk memprediksi kokristal atau garam, serta analisis kalorimetri pemindaian diferensial (DSC) untuk mengamati pembentukan kristal melalui puncak endotermik dan eksotermik. Pendekatan supramolekuler memanfaatkan interaksi non-kovalen seperti ikatan hidrogen, sedangkan

metode prediksi struktur kristal komputasional (CSP) digunakan untuk memahami interaksi molekuler dan memprediksi struktur potensial.

Semua metode ini bertujuan meningkatkan sifat fisikokimia, stabilitas, dan bioavailabilitas bahan farmasi aktif tanpa mengubah aktivitas farmakologisnya. Seiring dengan perkembangan teknologi farmasi, banyak penelitian telah dilakukan untuk mengoptimalkan metode dispersi padat dan kokristalisasi.

Dalam konteks dispersi padat, fokus penelitian saat ini terletak pada pemilihan polimer yang optimal, teknik persiapan yang efisien, serta pengendalian rekristalisasi selama penyimpanan. Berbagai jenis polimer telah digunakan untuk tujuan ini, termasuk poloxamer, copovidone, dan macrogol, yang dikenal memiliki sifat hidrofobik atau hidrofilik yang membantu meningkatkan kelarutan API. Selain itu, pengembangan teknik seperti metode penguapan pelarut, metode peleburan, dan hot-melt extrusion juga telah menjadi area eksplorasi penting untuk meningkatkan efisiensi proses manufaktur.

Namun, meskipun telah banyak kemajuan, tantangan utama dalam teknologi dispersi padat tetap pada stabilitas jangka panjang API dalam matriks amorf. Rekristalisasi API selama penyimpanan dapat mengurangi keunggulan dari metode ini, sehingga diperlukan penelitian lebih lanjut untuk memahami mekanisme rekristalisasi dan bagaimana mencegahnya melalui modifikasi matriks polimer atau penambahan eksipien stabilisasi.

Di sisi lain, kokristalisasi semakin menarik perhatian karena fleksibilitasnya dalam meningkatkan stabilitas termodinamika dan kelarutan API tanpa mengubah sifat kimia bahan aktif. Salah satu keunggulan utama dari metode ini adalah kemampuannya untuk memperbaiki sifat fisikokimia API secara selektif melalui pemilihan coformer yang tepat. Misalnya, co-former seperti asam fumarat, asam maleat, atau urea telah

digunakan untuk membentuk kokristal dengan sifat larut yang jauh lebih baik dibandingkan API murni. Dalam beberapa kasus, kokristalisasi juga dapat meningkatkan sifat mekanik API, seperti kemampuan kompresi tablet, sehingga mempermudah proses manufaktur.

Namun, tantangan utama kokristalisasi adalah pemilihan coformer yang sesuai. Proses ini sering membutuhkan pendekatan berbasis data yang menggabungkan eksperimen laboratorium dengan simulasi molekuler untuk memprediksi kompatibilitas antara API dan co-former. Selain itu, proses pembentukan kokristal sering kali memerlukan pengendalian parameter seperti suhu, kelembapan, dan kecepatan pendinginan untuk memastikan keberhasilan kristalisasi.

Dengan berkembangnya kebutuhan untuk mengatasi API yang semakin kompleks dalam hal sifat fisikokimianya, kombinasi antara teknologi dispersi padat dan kokristalisasi mulai menjadi perhatian. Pendekatan ini bertujuan untuk memanfaatkan keunggulan masing-masing teknologi, misalnya dengan menggunakan matriks polimer dalam dispersi padat untuk meningkatkan kelarutan, sementara kokristalisasi digunakan untuk meningkatkan stabilitas termodinamika API. Kombinasi ini memungkinkan pengembangan formulasi farmasi yang lebih fleksibel dan efisien untuk API dengan tantangan stabilitas yang kompleks.

Penelitian tentang kedua metode ini tidak hanya memberikan solusi teknis untuk tantangan formulasi, tetapi juga membuka peluang baru dalam pengembangan produk farmasi yang lebih inovatif. Selain itu, peningkatan pemahaman tentang mekanisme dasar dari kedua metode ini akan membantu mengarahkan strategi pengembangan farmasi di masa depan. Dengan integrasi antara teknologi modern, pemodelan prediktif, dan pengujian laboratorium, formulasi berbasis dispersi padat dan kokristalisasi diharapkan dapat

menjawab kebutuhan terapi yang semakin kompleks dengan cara yang lebih efektif, aman, dan berkelanjutan.

Dalam tinjauan mengenai sistem disperse padat ternary (Ternary Solid Dispersions: A Review of the Preparation, Characterization, Mechanism of Drug Release, and Physical stability), sejumlah bahan dengan kelarutan rendah, seperti Curcumin, Manidipine, dan

Ketoconazole, dikombinasikan dengan polimer hidrofobik seperti HPMC, PVP, atau Eudragit. Eksiipien tambahan, seperti Tween 80 dan silicon dioxide, digunakan untuk meningkatkan kelarutan serta stabilitas fisik API. Metode yang di aplikasikan meliputi spray-drying, hot-melt extrusion, dan rotary evaporation. Artikel ini menekankan pentingnya komponen tambahan ketiga untuk memaksimalkan performa sistem amorf (Budiman et al., 2023).

Tahapan Penelitian

Pada penelitian ini menggunakan senyawa aktif farmasi (API) dengan kelarutan rendah, seperti gliclazide untuk formulasi co-crystals dan paclitaxel untuk amorphous solid dispersions (ASD). Co- former yang dipilih adalah asam fumarat, sementara polimer yang digunakan adalah HPMC atau PVP, sesuai daftar GRAS

(Generally Recognized As Safe). Hewan uji berupa tikus Sprague-Dawley sehat dengan berat antara 200-250 gram. Senyawa yang tidak stabil terhadap panas atau tidak kompatibel dengan metode seperti hot-melt extrusion dan spray drying dikeluarkan dari penelitian Hewan uji dipelihara dalam kondisi lingkungan terkendali (suhu $24 \pm 2^{\circ}\text{C}$, siklus terang/gelap 12 jam) dengan akses makanan dan air tanpa batas. Penelitian dilakukan sesuai pedoman NIH Guide f, daasor the Care and Use of Laboratory Animals (Batisai, 2021).

Prosedur pembuatan co-crystals dilakukan dengan mencampurkan API dan co-former dalam pelarut jenuh, diikuti dengan metode evaporasi atau grinding hingga terbentuk kristal yang stabil. Untuk ASD, API dicampur dengan polimer melalui metode hot-melt extrusion atau spray drying. Produk yang dihasilkan dikarakterisasi menggunakan X-ray Diffraction (XRD) untuk analisis struktur, Differential Scanning Calorimetry (DSC) untuk stabilitas termal, dan Fourier Transform Infrared

Spectroscopy (FTIR) untuk mengidentifikasi interaksi molekular (O'Sullivan et al., 2022). Evaluasi dilakukan secara in vitro dengan menguji kelarutan API menggunakan buffer pH 7,4 yang mensimulasikan cairan cerna. Profil pelepasan obat diuji menggunakan dissolution tester untuk mengevaluasi efisiensi pelepasan dari formulasi baru. Uji in vivo dilakukan pada tikus untuk menganalisis bioavailabilitas, dengan konsentrasi API dalam plasma dan jaringan diukur menggunakan metode LC-MS. Data yang diperlukan dianalisis dengan perangkat lunak statistik seperti SPSS atau GraphPad Prism. Uji t atau

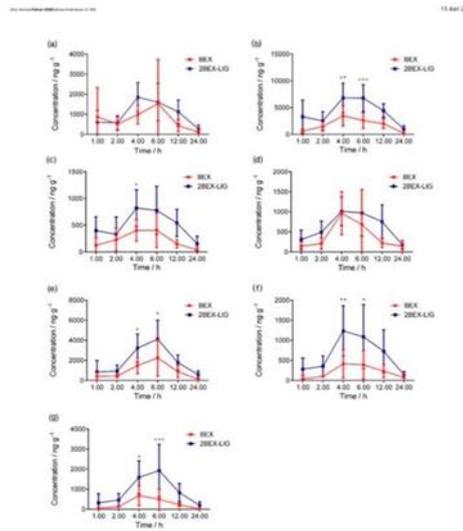
ANOVA digunakan untuk membandingkan hasil formulasi baru dengan formulasi konvensional. Metode penelitian ini juga mengikuti pedoman USP untuk analisis kelarutan dan pelepasan obat, serta standar FDA untuk validasi bioekivalensi dan farmakokinetik (Jamrógiewicz, 2016).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penelitian mengenai co-crystal 2BEX-LIG, yang terdiri dari bexarotene (BEX) dan ligustrazine (LIG), menunjukkan peningkatan signifikan dalam bioavailabilitas dan distribusi serebral BEX. Hasil menunjukkan bahwa bioavailabilitas absolut BEX meningkat dari 22,89% menjadi 42,86%, serta konsentrasi serebral meningkat 3,4 kali lipat dibandingkan dengan BEX murni. Temuan ini mengindikasikan bahwa formulasi ko-kristal dapat mengatasi masalah kelarutan dan distribusi yang rendah, sehingga meningkatkan

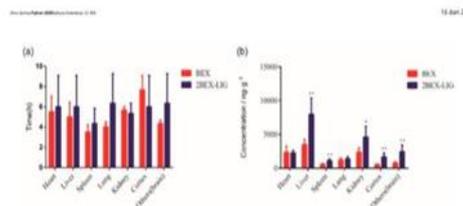
potensi klinis BEX dalam pengobatan gangguan neurologis.

Co-crystal 2BEX-LIG tidak hanya meningkatkan sifat fisikokimia BEX tetapi juga menunjukkan stabilitas yang baik. Metode pengukuran



Gambar 9. Konsentrasi bekarotene (BEX) dalam jaringan tikus SD yang diberi BEX (30 mg/kg) dan 2bexarotene-igustrazine (2BEX-LIG) (setara dengan 30 mg/kg BEX) secara oral pada 1, 2, 4, 6, 12, dan 24 jam di (A) jantung; (B) hati; (C) limpa; (D) paru-paru; (Bahasa Inggris) ginjal; (F) korteks; dan (G) yang lainnya. (A-G) * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$, dan *** $P < 0,001$ vs. BEX.

Menggunakan LC-MS yang sensitif memungkinkan peneliti untuk mengevaluasi konsentrasi BEX dalam plasma dan jaringan secara akurat. Penelitian ini sejalan dengan studi sebelumnya yang menunjukkan bahwa LIG memiliki efek farmakologis yang bermanfaat, termasuk perlindungan saraf dan pemulihan fungsi neurologis, yang semakin memperkuat relevansi penggunaan kombinasi kedua senyawa ini.



Gambar 10. Parameter distribusi jaringan bekarotene (BEX) pada tikus SD yang diberikan BEX (30 mg/kg) dan 2bexarotene-igustrazine (2BEX-LIG) (setara dengan 30 mg/kg BEX) secara oral: (A) waktu puncak konsentrasi maksimum dalam jaringan dan (B) konsentrasi maksimum BEX dalam jaringan. (A-G) * $P < 0,05$, ** $P < 0,01$ vs. BEX.

Namun, penelitian ini juga memiliki keterbatasan, seperti ukuran sampel yang kecil dan kurangnya evaluasi jangka panjang terhadap efek samping. Meskipun demikian, hasil penelitian ini memberikan kontribusi penting dalam pengembangan terapi baru untuk tumor otak dan penyakit neurologis lainnya, serta membuka jalan bagi penelitian lebih lanjut mengenai aplikasi klinis dari co-crystal dalam formulasi obat modern (Ren et al., 2020).

Penelitian yang dilakukan pada glilazide dan glimepiride dengan metode kokristalisasi menunjukkan keberhasilan dalam meningkatkan kelarutan kedua senyawa tersebut. Metode ini memanfaatkan pembentukan struktur kristal baru melalui cocrystal seperti asam fumarat dan asam malonat, yang menciptakan interaksi non-ionik berupa ikatan hidrogen dan interaksi van der Waals. Kelarutan gliclazide meningkat hingga 4,5 kali lipat dibandingkan bentuk aslinya, sedangkan glimepiride mengalami peningkatan sebesar 3 kali lipat.

Dari segi stabilitas, kokristal gliclazide-asam fumarat memiliki stabilitas termal yang lebih baik dibandingkan bentuk amorf atau murninya. Analisis menggunakan Differential Scanning Calorimetry (DSC) menunjukkan bahwa kokristal memiliki titik leleh 190°C, lebih tinggi dari pada gliclazide murni yang berada pada 165°C. Selain itu, hasil uji X-Ray

Diffraction (XRD) menunjukkan pola difraksi yang berbeda, menandakan pembentukan struktur kristal baru yang lebih stabil.

Dari perspektif farmakokinetik, uji in vivo pada tikus Sprague-Dawley menunjukkan bahwa kokristal gliclazide memiliki waktu paruh lebih panjang dan konsentrasi puncak (Cmax) dalam plasma darah lebih tinggi dibandingkan gliclazide murni. Temuan ini mengindikasikan adanya peningkatan bioavailabilitas obat melalui kokristalisasi.

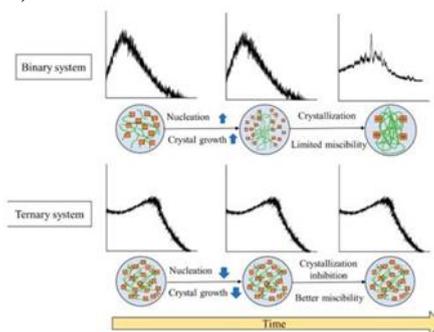
Namun demikian, penelitian ini memiliki beberapa keterbatasan, termasuk kurangnya evaluasi toksisitas jangka panjang dan pengaruh terhadap efektivitas farmakologis utama. Penelitian lanjutan diperlukan untuk mengatasi keterbatasan ini, termasuk studi klinis pada manusia untuk memastikan keamanan dan efektivitasnya.

Penelitian ini bertujuan mengeksplorasi penggunaan Ternary Solid Dispersion (TSD) untuk meningkatkan kelarutan, bioavailabilitas, dan stabilitas bahan aktif farmasi (API) dengan kelarutan rendah. TSD adalah sistem dispersi padat yang melibatkan penambahan komponen ketiga, seperti polimer atau surfaktan, ke dalam formulasi amorphous solid dispersion (ASD). Hasil penelitian menunjukkan bahwa TSD berhasil meningkatkan kelarutan, bioavailabilitas, dan stabilitas API secara signifikan.

Tabel 2. Sistem TSD dari sistem ASD dengan tambahan polimer.

Obat	Polimer	Polimer	Metode Persiapan	Tujuan	Referensi
Tektorgenin	PEG4000		Pengupaan putar	Meningkatkan kelarutan	[10]
Nivadipin	Metiselulosa	Croscopolidone	Pengupaan putar	Meningkatkan kelarutan	[11]
Nifedipin	HPMC	Eustagritas	Pengeringan serbuk	Meningkatkan kelarutan	[12]
Obat Ciprofloxacin	HPMC		Pengeringan serbuk	Meningkatkan kelarutan	[13]
Indometasin	Eustragi E100	PVP K90	Pengupaan putar	Meningkatkan kelarutan	[14]
Gilburida	HP-β-CD	Kollcoats IR/PVP	Pengeringan leleh	Meningkatkan kelarutan	[15]
Bupropion			Pengeringan serbuk	Meningkatkan kelarutan	[16]
Obat Griseofulvin	HPMC E5	PHPMA	Pengeringan serbuk	Meningkatkan stabilitas	[17]
Itrakonazol	HPMC 2910 ES	Itak	Pengeringan serbuk	Meningkatkan stabilitas	[18]

Pertama, penambahan komponen ketiga dalam TSD meningkatkan kelarutan obat dalam air, yang berkontribusi pada peningkatan bioavailabilitas. Hal ini terjadi karena polimer atau surfaktan mencegah rekristalisasi yang sering terjadi pada ASD murni. Selain itu, stabilitas fisik API juga membaik, karena komponen ketiga membantu mengikat API dan memperkuat struktur amorf, mengurangi kemungkinan perubahan menjadi kristalin. Selanjutnya, peningkatan laju disolusi API juga terlihat jelas, dengan TSD memiliki profil pelepasan obat yang lebih cepat, meningkatkan ketersediaan hayati obat. Hal ini terjadi berkat interaksi antara API dan komponen ketiga yang menstabilkan API dalam bentuk amorf (Dhondale et al., 2023)



Gambar 8. Mengilustrasikan mekanisme umum peningkatan stabilitas TSD dibandingkan dengan sistem biner. Diadaptasi dari data yang disajikan awalnya dalam Ref. [35]. Hak cipta 2023 Taylor dan Francis.

Namun, ada beberapa keterbatasan, seperti kompleksitas pembuatan TSD dan kebutuhan akan pemilihan surfaktan atau polimer yang tepat untuk memastikan interaksi yang optimal. Selain itu, beberapa formulasi TSD mungkin memperlambat kecepatan pelepasan obat karena pengaruh polimer atau surfaktan terhadap laju difusi API.

Dampak dari penelitian ini sangat besar, terutama untuk terapi obat dengan kelarutan

rendah, karena TSD berpotensi meningkatkan efektivitas terapi.

Penelitian lebih lanjut diperlukan untuk mengoptimalkan formulasi TSD untuk berbagai API dan penerapannya dalam skala komersial, membuka peluang baru dalam teknologi formulasi obat (O'Sullivan et al., 2022)

KESIMPULAN

Penelitian ini berfokus pada strategi inovatif disperse padat dan teknologi kokristal untuk meningkatkan stabilitas dan kelarutan bahan farmasi aktif yang kurang larut (API). Dengan memanfaatkan senyawa seperti glicazide dan paclitaxel, penelitian ini bertujuan untuk mengatasi tantangan signifikan yang ditimbulkan oleh kelarutan rendah dan ketidakstabilan API ini, yang dapat menyebabkan berkurangnya kemanjuran terapeutik dan umur simpan produk farmasi yang lebih pendek. Temuan menunjukkan bahwa teknologi ini tidak hanya meningkatkan kelarutan dan ketersediaan hayati API tetapi juga meningkatkan stabilitas fisiknya, sehingga mengurangi risiko rekristalisasi dan degradasi. Selanjutnya, penelitian ini menyoroti potensi kokristal, seperti kombinasi bexarotene dan ligustrazine, untuk secara signifikan meningkatkan ketersediaan hayati dan distribusi otak obat, menunjukkan jalan yang menjanjikan untuk mengembangkan perawatan yang efektif untuk gangguan neurologis. Secara keseluruhan, penelitian ini memberikan wawasan berharga ke dalam formulasi obat-obatan modern, menekankan pentingnya disperse padat dan kokristal sebagai strategi yang efektif untuk mengatasi masalah kelarutan dan stabilitas dalam pengembangan obat.

Konflik Kepentingan

Dalam artikel ulasan yang sedang ditulis, penulis ingin menyatakan bahwa tidak ada konflik kepentingan. Pernyataan ini sangat penting untuk menjaga transparansi dan integritas dalam proses penelitian. Dengan menegaskan tidak adanya hubungan keuangan atau pribadi yang dapat mempengaruhi pekerjaan, penulis memastikan bahwa temuan dan kesimpulan yang disajikan dalam artikel hanya didasarkan pada penelitian yang dilakukan dan data yang dianalisis.

Ucapan Terimakasih

Kami mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada para dosen pembimbing yang telah meluangkan waktu untuk memberikan masukan berharga, saran yang baik, dan arahan selama proses peninjauan artikel ini.

Kami juga mengucapkan terima kasih kepada teman-teman sejawat yang telah memberikan dukungan moral, ide, dan diskusi yang inspiratif sepanjang proses ini. Bantuan dan semangat yang diberikan menjadi dorongan besar dalam menyelesaikan penelitian dan penulisan artikel ini.

Kami sangat menghargai semua kontribusi, dukungan, dan kolaborasi yang telah diberikan. Semoga kerja sama ini dapat terus terjalin dan memberikan manfaat yang lebih luas di masa mendatang.

DAFTAR PUSTAKA

- Batisai, E. (2021). Solubility Enhancement of Antidiabetic Drugs Using a Co-Crystallization Approach. *ChemistryOpen*, 10(12), 1260–1268. <https://doi.org/10.1002/open.202100246>
- Budiman, A., Lailasari, E., Nurani, N. V., Yunita, E. N., Anastasya, G., Aulia, R. N., Lestari, I. N., Subra, L., & Aulifa, D. L. (2023). Ternary Solid Dispersions: A Review of the Preparation, Characterization, Mechanism of Drug Release, and Physical Stability. *Pharmaceutics*, 15(8),

- 1–30. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15082116>
- Dhondale, M. R., Thakor, P., Nambiar, A. G., Singh, M., Agrawal, A. K., Shastri, N. R., & Kumar, D. (2023). Co-Crystallization Approach to Enhance the Stability of Moisture-Sensitive Drugs. *Pharmaceutics*, 15(1). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15010189>
- Dutt, B., Choudhary, M., & Budhwar, V. (2022). A Brief Discussion of Multi-Component Organic Solids: Key Emphasis on Co-Crystallization. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19(2), 220–231. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2020.78700>
- Jamrógiewicz, M. (2016). Consequences of new approach to chemical stability tests to active pharmaceutical ingredients. *Frontiers in Pharmacology*, 7(FEB), 1–7. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00017>
- Krsti, M., Pas, M., Osmanovi, E., & Alagi, L. (2022). Long-term stability of clopidogrel solid dispersions — Importance of in vitro dissolution test. 1–14. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0266237>
- O'Sullivan, A., Long, B., Verma, V., Ryan, K. M., & Padrela, L. (2022). Solid-state and particle size control of pharmaceutical cocrystals using atomization-based techniques. *International Journal of Pharmaceutics*, 621(January), 121798. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121798>
- Ren, S., Jiao, L., Yang, S., Zhang, L., Song, J., Yu, H., Wang, J., Lv, T., Sun, L., Lu, Y., & Du, G. (2020). A novel co-crystal of bexarotene and ligustrazine improves pharmacokinetics and tissue distribution of bexarotene in SD rats. *Pharmaceutics*, 12(10), 1–20. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12100906>
- Sutoro, M., Wardhana, Y. W., & Panatarani, C. (2023). Peningkatan Disolusi dan Stabilitas Efavirenz Menggunakan Beberapa Metode Dispersi Padat. *Majalah Farmasetika*, 8(5). <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v8i5.40510>