



e-ISSN : 2621-4660, p-ISSN : 1979-004X

Jurnal Kesehatan Bakti Tunas Husada

Jurnal Ilmu-ilmu Keperawatan, Analis Kesehatan dan Farmasi

Home page : https://ejurnal.universitas-bth.ac.id/index.php/P3M_JKBTH/index



Studi Perbandingan Profil Kelarutan Dan Disolusi Dispersi Padat Atorvastatin Hasil Formulasi Metode *Kneading* Pada Media Aquadest Dan Dapar Fosfat pH 6,8

Comparative Study Of The Solubility And Dissolution Profiles Of Atorvastatin Solid Dispersions Prepared By The Kneading Method In Aquadest And Phosphate Buffer pH 6.8

Nurul Auliasari*, Senja Sahya, Nopi Rantika, Aji Najihudin

Program Studi Farmasi, Universitas Garut

Jl. Prof H. Aam Hamdani, Tarogong, Jawabarat, 44151

*e-mail korespondensi: nurul@uniga.ac.id

ABSTRAK

Pada penanganan dislipidemia, Atorvastatin tergolong sebagai agen statin yang sangat sering diresepkan. Kendati demikian, senyawa ini dikategorikan ke dalam BCS Kelas II akibat keterbatasan sifat kelarutan serta profil bioavailabilitasnya yang relatif rendah. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan nilai kelarutan dan laju disolusi dari dispersi padat Atorvastatin yang dibentuk dengan menggunakan polimer PEG 6000 dengan metode *kneading*. Dispersi padat dibentuk dengan tiga perbandingan Atorvastatin:PEG 6000 (1:1; 1:2; 1:3). Evaluasi yang dilakukan adalah uji kelarutan dan disolusi pada media Aquadest dan Dapar Fosfat pH 6,8. Hasil penelitian ini membuktikan bahwa sistem dispersi padat mampu meningkatkan kelarutan dan disolusi Atorvastatin dalam Aquadest dan Dapar Fosfat. Dalam media Aquades, peningkatan disolusi tertinggi ditunjukkan oleh F2 dengan laju disolusi tertinggi yaitu 55,975% pada menit ke-60. Begitupun dalam media Dapar Fosfat pH 6,8 peningkatan disolusi tertinggi ditunjukkan oleh F2 dengan laju disolusi sebesar 55,664% pada menit ke-60. Dengan demikian, dispersi padat Atorvastatin yang dibentuk melalui metode *kneading* dengan polimer PEG 6000 terbukti efektif dalam meningkatkan kelarutan dan laju disolusi Atorvastatin terutama dalam media dapar fosfat pH 6,8.

Kata Kunci : Atorvastatin, Dispersi Padat, *Kneading*, Kelarutan, Disolusi

ABSTRACT

In managing dyslipidemia, Atorvastatin is classified as a statin agent that is very frequently prescribed. Nonetheless, this compound is categorized into BCS Class II due to limited solubility and its relatively low bioavailability profile. This study aimed to compare the solubility and dissolution rate of Atorvastatin solid dispersions prepared using PEG 6000 polymer through the kneading method. Solid dispersions were formulated at three Atorvastatin-to-PEG 6000 ratios (1:1, 1:2, and 1:3). The evaluations conducted included solubility and dissolution tests in Aquadest and phosphate buffer pH 6.8 media. The results demonstrated that the solid dispersion system was able to enhance dissolution of Atorvastatin in both Aquadest and phosphate buffer media. In Aquadest medium, the highest increase in solubility and dissolution was observed in formulation F2, showing the highest dissolution rate of 55.975% at the 60th minute. Similarly, in phosphate buffer pH 6.8 medium, formulation F2 also exhibited the highest dissolution values, with a dissolution rate of 55.664% at the 60th minute. Therefore, Atorvastatin solid dispersions prepared using the kneading method with PEG 6000 polymer were proven effective in enhancing the solubility and dissolution rate of Atorvastatin, particularly in phosphate buffer pH 6.8 medium.

Keywords: Atorvastatin, Solid Dispersion, *Kneading*, Solubilty, Dissolution

Diterima: 25 Juni 2026

Direview: 06 Juli 2026

Diterbitkan: 10 Agustus 2026

PENDAHULUAN

Sebagai pilar utama penatalaksanaan farmakoterapi dislipidemia, Atorvastatin merupakan obat lini pertama dari kelompok statin yang bekerja lewat penghambatan spesifik terhadap enzim HMG-CoA reduktase, yang berdampak langsung pada supresi biosintesis kolesterol intrinsik di organ hati. Namun, Atorvastatin memiliki kekurangan yang cukup besar, yaitu kelarutannya yang rendah sehingga menyebabkan bioavailabilitas oral dari Atorvastatin ini hanya sekitar 12%. Rendahnya kelarutan dari Atorvastatin ini dapat mengakibatkan kecepatan absorpsinya menurun sehingga efek farmakologi yang dihasilkan menjadi kurang optimal (Stielow *et al.*, 2023).

Menurut *Biopharmaceutical Classification System* (BCS), Atorvastatin dikelompokkan ke dalam BCS kelas II, karena memiliki daya penetrasi membran yang baik, meski dibatasi oleh tingkat kelarutannya yang terbatas (Hasna, 2024). Sehingga diperlukan adanya upaya untuk dapat membantu meningkatkan kelarutan dari Atorvastatin sehingga bioavailabilitasnya pun dapat meningkat. Pendekatan yang dapat diterapkan guna mengatasi kendala tersebut yaitu melalui pembentukan sistem dispersi padat, yaitu suatu teknik mendispersikan obat yang bersifat hidrofobik ke dalam polimer hidrofilik dalam bentuk padatan (Ainurofiq *et al.*, 2021). Sejumlah studi terdahulu telah membuktikan bahwa formulasi dispersi padat lewat teknik peleburan maupun penguapan pelarut efektif meningkatkan kelarutan Atorvastatin. Namun demikian, kelemahan mendasar dari pendekatan secara konvensional tersebut terletak pada tingginya konsumsi pelarut organik dan penggunaan suhu tinggi yang kemungkinan beresiko mendegradasi zat aktif (Rajaram *et al.*, 2025). Di sisi lain, penggunaan polimer hidrofilik seperti PEG 6000 dengan metode *kneading* menawarkan efisiensi proses karena mampu meminimalkan penggunaan pelarut organik dan menghindari paparan suhu panas yang ekstrim, namun evaluasi komparatif profil disolusinya pada media biologis yang berbeda (seperti Aquades dan Dapar Fosfat pH 6,8) masih terbatas dilaporkan (Lestari & Rusdiana, 2019).

Atas dasar tersebut, penelitian ini dirancang guna menilai sejauh mana efektivitas pembentukan dispersi padat Atorvastatin-PEG 6000 menggunakan metode *kneading* dalam meningkatkan karakteristik kelarutan dan laju disolusi Atorvastatin secara signifikan pada media Aquades dan dapar Fosfat pH 6,8.

METODE PENELITIAN

Alat

Oven (*B-One*[®]), *dissolution tester* (*LABOAO*[®] RC-6), orbital *shaker* (*Intralab*[®]), ayakan mesh 80 (*KZM*[®]), pH meter (*Benchtop*[®]), spektrofotometri UV-Vis (*Biobase*[®]).

Bahan

Atorvastatin murni (*PT. Kimia Farma*), Metanol (*Daya Chemical*), PEG 6000 (*Daya Chemical*), dapar fosfat (*Daya Chemical*) pH 6,8 dan Aquadest (*Daya Chemical*).

Metode

a. Penentuan Panjang Gelombang Atorvastatin

Larutan stok Atorvastatin 1000 ppm dibuat dengan melarutkan 100 mg bahan aktif murni ke dalam metanol hingga volume 100 mL. Pengenceran bertingkat kemudian dilakukan dengan mengambil aliquot 10 mL larutan stok tersebut ke dalam labu takar 100 mL. Langkah berikutnya yaitu penentuan absorbansi sampel dengan menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang 230-300 nm (Jahangiri *et al.*, 2015).

b. Penentuan Kurva Kalibrasi Atorvastatin

Larutan stok Atorvastatin 1000 ppm dibuat dengan melarutkan 100 mg bahan aktif murni ke dalam metanol hingga volume 100 mL. Pengenceran dilakukan hingga diperoleh konsentrasi 6, 8, 10, 12, dan 14 ppm. Absorbansi setiap konsentrasinya kemudian ditentukan dengan menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 246 nm (Jahangiri *et al.*, 2015).

c. Pembentukan Dispersi Padat

Atorvastatin dan PEG 6000 ditimbang dengan perbandingan F1 (1:1), F2 (1:2), dan F3 (1:3) total masing-masing formula yang dibuat sebanyak 5 gram. Kedua bahan tersebut kemudian dicampurkan dan digerus dalam mortir dengan tambahan sedikit air panas dan metanol (1:1) dengan total 10 mL

hingga konsistensi pasta basah terbentuk, pasta kemudian dipanaskan menggunakan oven pada suhu 40-50°C selama 24 jam dengan kondisi kelembapan terkontrol. Setelah dioven pasta yang sudah kering kemudian digerus dan diayak dengan mesh No. 80 (Lestari & Rusdiana, 2019).

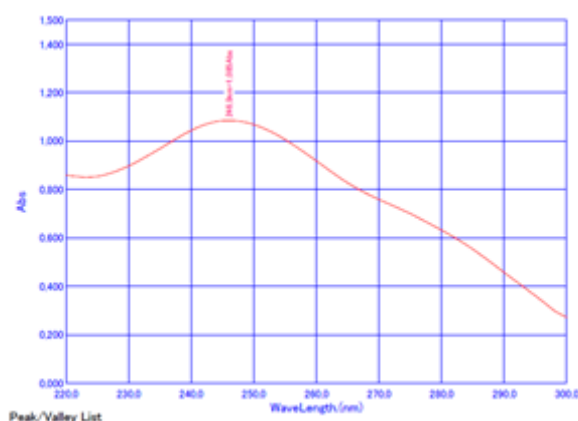
d. Uji Kelarutan

Sampel sejumlah 500 mg dimasukkan ke dalam 50 mL media (Aquades/Dapar Fosfat pH 6,8). Diaduk dengan orbital shaker selama 24 jam kemudian dipisahkan supernatannya dengan cara disaring lalu absorban diukur pada panjang gelombang 246 nm (PERKI, 2022).

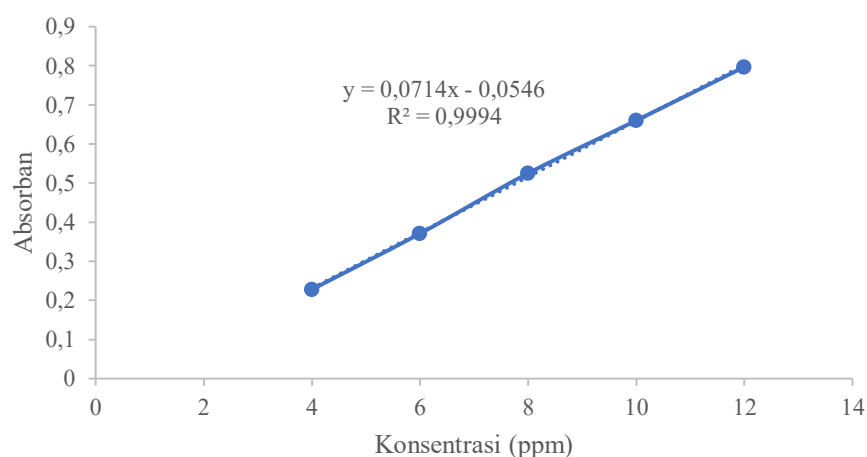
e. Uji Disolusi

Uji disolusi dilakukan menggunakan alat disolusi tipe 2 dengan media 900 mL (Aquades/Dapar Fosfat pH 6,8). Kecepatan diatur pada 75 rpm, dengan suhu 37°C. Sampel ditimbang setara dengan 20 mg Atorvastatin murni, cuplikannya diambil pada menit ke- 5, 10, 15, 30, 45, dan 60. Kemudian absorban ditentukan pada panjang gelombang 246 nm (Gozali dan Wardhana, 2015) (Shaker & Elbadawy, 2019).

HASIL DAN PEMBAHASAN



Gambar 1. Panjang Gelombang Maksimum (λ_{maks}) Atorvastatin



Gambar 2. Kurva Baku Atorvastatin

Tabel 1. Hasil Uji Kelarutan dalam Aquadest

No	Sampel	Konsentrasi Zat Terlarut (g/100mL)
1	AM	0,0068
2	F1	0,0123
3	F2	0,0133
4	F3	0,0132

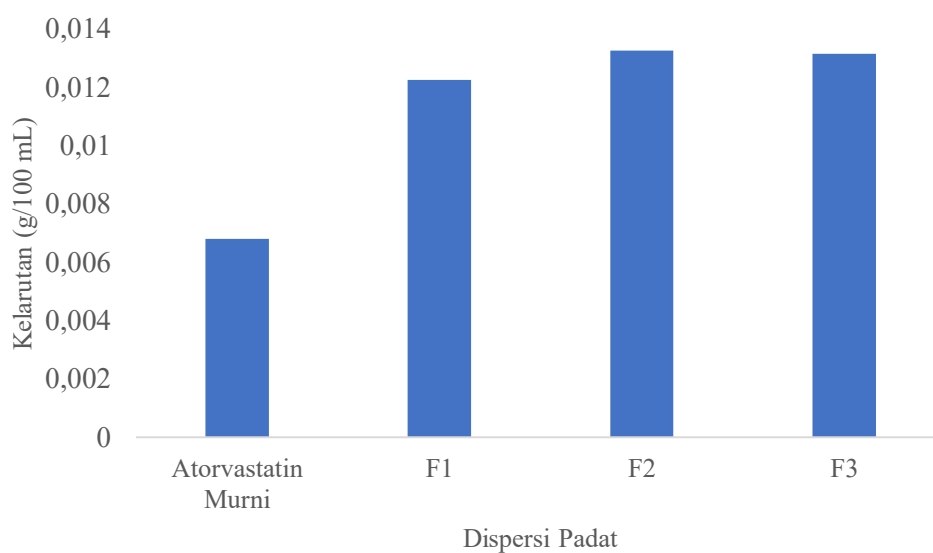
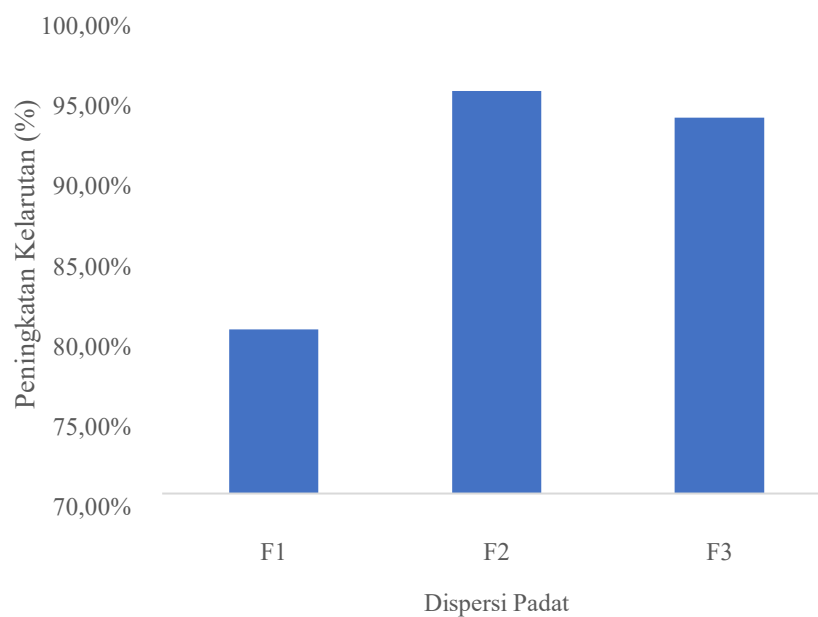
Keterangan :

AM : Atorvastatin Murni

F1 : Dispersi padat formulasi 1 (1:1)

F2 : Dispersi padat formulai 2 (1:2)

F3 : Dispersi padat formulasi 3 (1:3)

**Gambar 3. Grafik Peningkatan Kelarutan dalam Aquadest****Gambar 4. Persen Peningkatan Kelarutan Dispersi Padat Atorvastatin dalam Aquadest**

Tabel 2. Hasil Uji Kelarutan dalam Dapar Fosfat pH 6,8

No	Sampel	Konsentrasi Zat Terlarut (g/100mL)
1	AM	0,0194
2	F1	0,0205
3	F2	0,0208
4	F3	0,0211

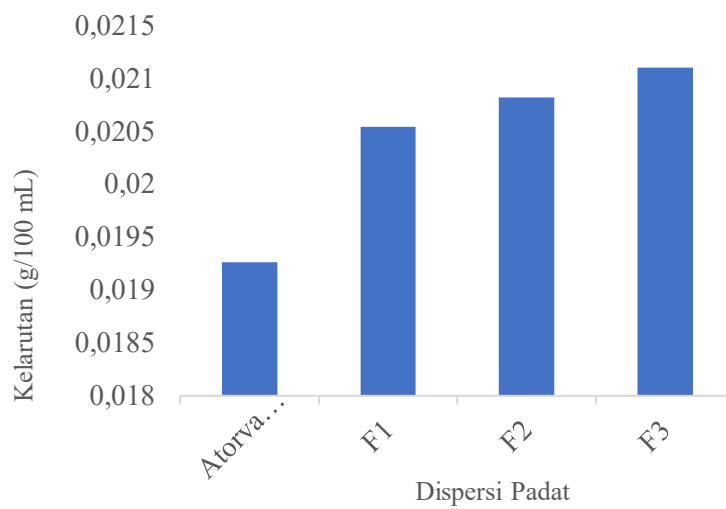
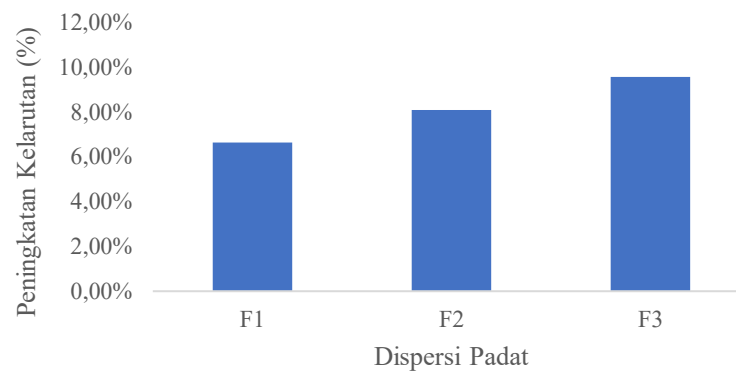
Keterangan :

AM : Atorvastatin murni

F1 : Dispersi padat formulasi 1 (1:1)

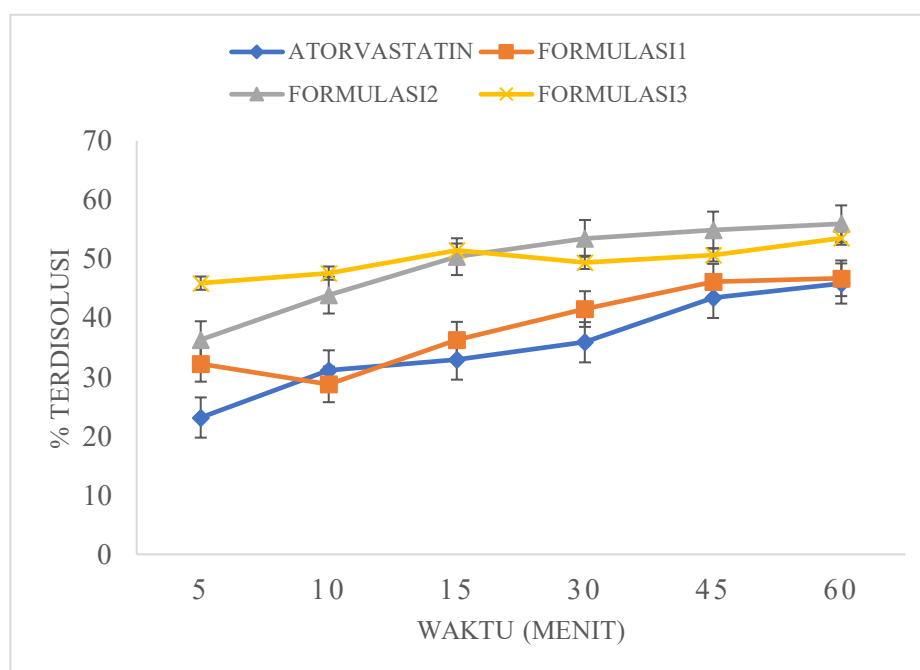
F2 : Dispersi padat formulai 2 (1:2)

F3 : Dispersi padat formulasi 3 (1:3)

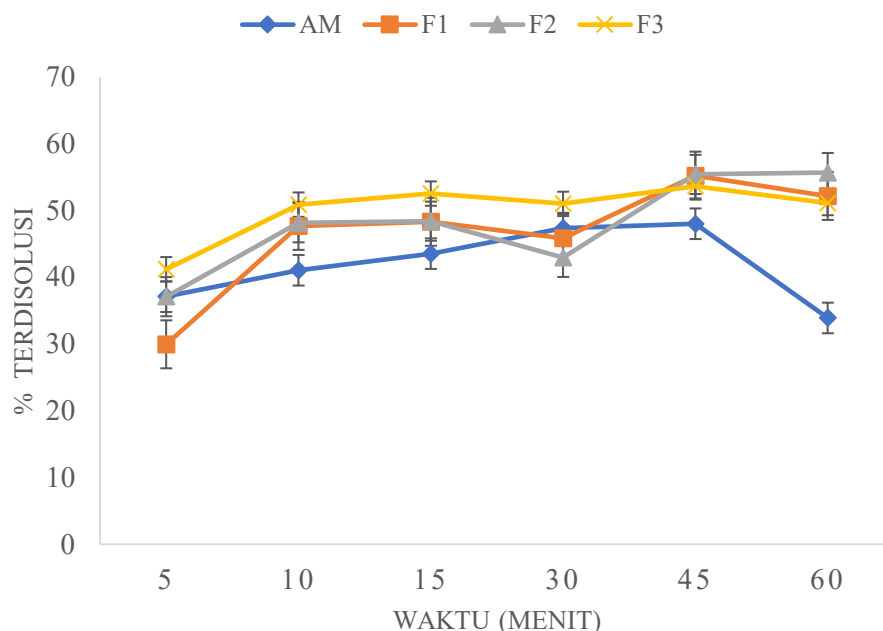
**Gambar 5. Grafik Peningkatan Kelarutan dalam Dapar Fosfat pH 6,8****Gambar 6. Persen Peningkatan Kelarutan Dispersi Padat dalam Dapar Fosfat pH 6,8**

Tabel 3. Hasil Uji Disolusi dalam Aquadest

Waktu (menit)	Rata-rata % Terdisolusi			
	Atorvastatin	F1	F2	F3
5	23,165 ± 2,833	32,262 ± 12,784	36,348 ± 3,788	45,923 ± 4,778
10	31,143 ± 0,760	28,786 ± 1,685	43,895 ± 4,550	47,625 ± 5,774
15	32,988 ± 1,224	36,350 ± 4,481	50,407 ± 2,318	51,510 ± 2,317
30	35,915 ± 4,320	36,350 ± 4,481	53,500 ± 1,261	49,440 ± 1,151
45	43,431 ± 0,788	36,350 ± 4,481	54,914 ± 4,047	50,707 ± 4,333
60	45,863 ± 1,617	46,747 ± 0,531	55,975 ± 2,779	53,548 ± 1,827

**Gambar 7. Profil Disolusi Atorvastatin Murni dan Dispersi Padat dalam Aquadest****Tabel 4. Hasil Uji Disolusi dalam Dapar Fosfat pH 6,8**

Waktu (menit)	Rata-rata % Terdisolusi			
	Atorvastatin	F1	F2	F3
5	37,073 ± 3,837	29,940 ± 1,969	37,262 ± 3,587	41,180 ± 1,537
10	41,035 ± 4,142	47,675 ± 6,469	48,148 ± 3,129	50,860 ± 0,398
15	43,524 ± 2,908	48,287 ± 5,345	48,385 ± 0,300	52,512 ± 0,916
30	47,338 ± 4,249	45,852 ± 3,381	42,966 ± 5,154	50,973 ± 1,105
45	47,999 ± 5,539	55,203 ± 13,141	55,385 ± 5,363	53,612 ± 0,940
60	33,888 ± 6,046	52,161 ± 9,585	55,664 ± 2,722	51,096 ± 0,461



Gambar 8. Profil Disolusi Atorvastatin Murni dan Dispersi Padat dalam Dapar Fosfat pH 6,8

Tahapan awal studi eksperimental ini difokuskan pada penentuan λ_{maks} Atorvastatin di rentang 230-300 nm, yang menghasilkan serapan optimal pada 246,0 nm (Sarker *et al.*, 2018). Selanjutnya, penentuan kurva baku menghasilkan fungsi linear $y = 0,0714x - 0,0546$ ($r^2 = 0,9994$). Tingginya nilai r^2 ini (mendekati 1) membuktikan keberadaan korelasi linear yang sangat presisi antara variabel absorban (x) dan konsentrasi (y) (Sutoro *et al.*, 2023).

Hasil penelitian yang dilakukan menunjukkan bahwa pembentukan dispersi padat Atorvastatin dengan metode *kneading* menggunakan polimer PEG 6000 berhasil meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari Atorvastatin. Kelarutan Atorvastatin murni dalam media Aquades adalah sebesar 0,0068g/100mL. Kemudian terjadi peningkatan yang cukup signifikan pada Atorvastatin yang telah dibentuk menjadi dispersi padat, dengan nilai kelarutan tertingginya adalah 0,013266g/100mL pada formulasi 2 dengan nilai persen peningkatan kelarutannya sebesar 95,08%. Hal ini menunjukkan bahwa jumlah polimer dan pelarut yang digunakan dalam pembentukan sistem dispersi padat mempengaruhi profil kelarutan dari sistem dispersi padat itu sendiri. Dengan kata lain, semakin banyak jumlah polimer dan pelarut yang ditambahkan pada saat pembentukan sistem dispersi padat maka kelarutannya pun akan semakin meningkat (Sandeep & Pritam, 2016). Sedangkan uji kelarutan yang dilakukan pada media Dapar Fosfat pH 6,8 tingkat kenaikan kelarutan ini tidak sebesar peningkatan yang terukur pada media Aquades. Fenomena tersebut dapat disebabkan karena perbedaan jumlah polimer dan pelarut yang digunakan, selain itu karakteristik dari Atorvastatinnya sendiri juga turut mempengaruhi terjadinya hal tersebut karena Atorvastatin yang bersifat asam lemah dan memiliki nilai pKa sekitar 4,46-4,5 sehingga selain kelarutannya dipengaruhi oleh jumlah polimer yang digunakan, pH larutan atau media yang digunakan juga ikut mempengaruhi peningkatan kelarutan Atorvastatin dalam media dapar (Stielow *et al.*, 2023) (Pal *et al.*, 2015). Dengan kata lain, kelarutan Atorvastatin di dalam dapar tidak hanya didominasi oleh kemampuan PEG 6000 sebagai polimer yang mampu membantu meningkatkan kelarutan tetapi juga dipengaruhi dan didukung oleh sifat fisik dan juga kimia dari Atorvastatin yang nilai kelarutannya sudah jauh lebih baik di dalam larutan dapar (Ganainy *et al.*, 2016) (Butt *et al.*, 2021).

Selanjutnya, hasil pengujian disolusi yang dilakukan dalam media Aquades dan Dapar Fosfat pH 6,8 menunjukkan bahwa hasil yang paling optimal ditunjukkan oleh formulasi 2 dengan persen terdisolusi sebesar 55,975% pada media Aquades dan 55,664% dalam media Dapar Fosfat pH 6,8 pada menit ke-60. Hasil pengamatan tersebut memperkuat laporan ilmiah sebelumnya yang disusun oleh (Sutoro *et al.*, 2023) dan (Gozali & Wardhana, 2015), juga menunjukkan bahwa pembentukan dispersi padat mampu meningkatkan kelarutan suatu obat yang memiliki nilai kelarutan rendah. Fenomena peningkatan ini selaras dengan prinsip dasar Noyes-Whitney, dimana laju pelepasan/disolusi suatu zat

berbanding lurus dengan kelarutan jenuhnya. Perubahan kinetika disolusi pada matriks dispersi padat Atorvastatin-PEG 6000 ini secara fisikokimia dipengaruhi oleh beberapa faktor terintegrasi. Pertama, metode *kneading* dengan PEG 6000 berhasil mengubah kondisi fisik obat dari bentuk kristal kasar menjadi dispersi molekuler (*molecular dispersion*) dalam matriks polimer, atau setidaknya membantu mereduksi ukuran kristal Atorvastatin secara maksimal menjadi bentuk amorf (Tran *et al.*, 2019). Penurunan ukuran partikel ini secara langsung memperbesar luas permukaan spesifik efektif zat aktif yang bersentuhan dengan media disolusi. Kedua, keberadaan PEG 6000 yang menyelimuti partikel hidrofobik Atorvastatin secara signifikan meningkatkan keterbasahan (*wettability*) serbuk dengan cara menurunkan sudut kontak antara permukaan obat dan cairan disolusi (Rajaram *et al.*, 2025). Hidrofilisitas tinggi dari rantai polimer PEG 6000 juga mempercepat penetrasi media disolusi ke dalam lingkungan partikel obat sehingga memicu pembentukan lapisan difusi yang dengan cepat melarut. Selain itu, polimer PEG 6000 bertindak sebagai *anti-nucleating agent* yang secara efektif menghambat rekristalisasi atau presipitasi kembali Atorvastatin yang telah terlarut dalam media air, mempertahankan kondisi superjenuh selama proses pengujian disolusi (Surikutchi *et al.*, 2014). Data yang diperoleh dari penelitian ini mengonfirmasi temuan studi terdahulu yang dilaporkan oleh (Azahary, 2020), dimana terjadi peningkatan kelarutan pada formulasi dispersi padat Atorvastatin yang dibentuk dengan metode yang sama namun menggunakan polimer karagenan. Pada penelitian ini jumlah perbandingan yang digunakan adalah 1:1, 1:3, dan 1:5. Namun, pada penelitian ini Dapar Fosfat yang digunakan pada uji disolusi adalah Dapar Fosfat pH 7,4 dan hasilnya menunjukkan adanya peningkatan laju disolusi dengan peningkatan tertinggi pada formulasi dengan perbandingan 1:5 sehingga dalam penelitian ini faktor yang mempengaruhi peningkatan laju disolusinya adalah jumlah polimer yang digunakan.

Sejalan dengan temuan tersebut, Gozali & Wardhana (2015) mengamati fenomena serupa, dimana sistem dispersi padat Atorvastatin-PEG 6000 dalam bentuk tablet memperlihatkan kenaikan kelarutan beserta laju disolusi yang signifikan. Pada penelitian ini jumlah perbandingan yang digunakan adalah 1:3, 1:6, dan 1:9. Namun, hasil yang menunjukkan peningkatan laju disolusi terbesarnya adalah pada perbandingan 1:6, hal ini bisa terjadi karena kemampuan PEG dalam mencegah pembentukan kristal pada formulasi dengan perbandingan 1:9 mulai melemah. Pada penelitian yang dilakukan oleh (Gozali & Wardhana, 2015), data disolusi mengindikasikan kinerja formula F2 (rasio 1:6) yang melampaui F3 (rasio 1:9). Penurunan secara proporsional ini disinyalir timbul akibat efektivitas PEG 6000 dalam meredam rekristalisasi yang mulai melemah saat rasio polimer ditingkatkan melebihi batas optimum. Hal ini juga dapat disebabkan karena terjadinya presipitasi kembali atau rekristalisasi pada media aquades yang mengakibatkan penurunan jumlah obat yang tetap terlarut (Ainurofiq *et al.*, 2021). Selain itu jumlah polimer dan juga pelarut yang digunakan juga ikut mempengaruhi hasil dari laju disolusi tersebut.

KESIMPULAN DAN SARAN

Kesimpulan

Teknik *kneading* dalam pembuatan sistem dispersi padat Atorvastatin berbasis PEG 6000 terbukti efektif sebagai metode fisikokimia guna mengatasi keterbatasan disolusi obat BCS kelas II. Peningkatan laju disolusi dan kelarutan yang signifikan secara mekanistik didorong oleh transformasi molekuler Atorvastatin menjadi bentuk dispersi amorf, peningkatan luas permukaan yang efektif dan keterbasahan partikel oleh matriks hidrofilik polimer. Efektivitas sistem ini juga dipengaruhi oleh kondisi pH media lingkungan disolusi serta rasio optimum polimer yang digunakan. Metode *kneading* dengan polimer PEG 6000 ini menawarkan alternatif proses pembuatan dispersi padat yang lebih sederhana, efisien dan aman dari resiko degradasi oleh panas serta penggunaan pelarut organik berlebih.

Saran

Penelitian ini memiliki keterbatasan karena evaluasi perubahan karakteristik fisikokimia sistem dispersi padat Atorvastatin-PEG 6000 baru ditinjau berdasarkan parameter kelarutan dan laju disolusi secara *in vitro*, sehingga mekanisme interaksi molekuler yang terjadi masih bersifat prediktif. Berdasarkan keterbatasan tersebut, pengembangan pada penelitian berikutnya direkomendasikan untuk melakukan karakterisasi padatan yang lebih komprehensif guna mengonfirmasi mekanisme tersebut secara visual dan struktural seperti pengujian *DSC*, *PXRD*, *FTIR* dan *SEM* sangat direkomendasikan untuk dilakukan. Selain itu, peneliti selanjutnya juga dapat mengeksplorasi variasi rasio polimer yang lebih luas untuk mencapai efisiensi *kneading* yang maksimal.

DAFTAR PUSTAKA

- Ainurofiq A, Putro DS, Ramadhani DA, Putra GM, Do Espirito Santo LDC. (2021). A review on solubility enhancement methods for poorly water-soluble drugs. *J Reports Pharm Sci*. 10(1):137–47.
- Azhary D.P. (2020). Peningkatan Laju Disolusi Atorvastatin Dengan Dispersi Padat Menggunakan Pembawa Karagenan. *J Ilm Farm Farmasyifa*. 3(1):44–50.
- Butt KR, Khan A, Muhammad A, Khan J, Ali E, & Zubair U Bin. (2021). Frequency and correlates of myopathy in patients with diabetes taking atorvastatin. *Pakistan Armed Forces Med J*. 71(2):482–5.
- El-Ganainy SO, El-Mallah A, Abdallah D, Khattab MM, Mohy El-Din MM, & El-Khatib AS. (2016). Elucidation of the mechanism of atorvastatin-induced myopathy in a rat model. *Toxicology*. 359–360:29–38.
- Gozali, D., & Wardhana, Y. W. S. (2015). Formulasi dan Evaluasi Tablet Dispersi Padat Kalsium Atorvastatin. *Pharmascience*. 2(2):63–70.
- Hasna, H. F. (2024). Review Artikel : peningkatan kelarutan senyawa obat antimalaria menggunakan metode modifikasi ko- kristal. *J BUANA FARMA*. 4.
- Jahangiri A, Barzegar-Jalali M, Garjani A, Javadzadeh Y, Hamishehkar H, & Afrozian A. (2015). Pharmacological and histological examination of atorvastatin-PVP K30 solid dispersions. *Powder Technol*. 286 (5): 38–45. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.powtec.2015.08.047>.
- Lestari, S. & Rusdiana, T. (2019). Review: Konsep BDDCS (*Biopharmaceutical Drug Disposition Classification*) sebagai Landasan Pengembangan Produk Obat. *Farmasetika.com (Online)*. 4(3):66.
- Perhimpunan Dokter Spesialis Kardiovaskular Indonesia (PERKI). (2022). Panduan Tata Laksana Dislipidemia. Available from <https://www.inaheart.org/panduan-tatalaksana-dislipidemia-2022/>
- Rajaram, G., Krishnan, C.P., dan sekar, M. (2025). Solid Dispersion-Based Approach for Improving Oral Bioavailability: Current Progress and Future Perspectives. *International Journal of Innovative Science and Research Technology*. 10(7): 2624-2631. <https://doi.org/10.38124/ijisrt/25jul1184>
- Saafrida S, Umar S, & Lucida H. (2023). Pengembangan dan Validasi Metoda Disolusi Tablet Salut Enterik Ketoprofen. *J Sains Farm Klin*. 9(3):285.
- Sandeep Kumar & Pritam Sing (2016). Various Techniques for solubility enhancement: An Overview. *PHARMA Innov*. 5(1):23-28.
- Sarker MS, Barman RK, Ali MA, Noguchi S, Iwao Y, & Itai S,. (2018). Formulation Development and Evaluation of Atorvastatin Calcium Solid Dispersion in Streptozotocin Induced Diabetic Mice. *Pharmacol & Pharm*. 09(09):395–414.
- Shaker MA, Elbadawy HM, & Shaker MA. (2020). Improved solubility, dissolution, and oral bioavailability for atorvastatin-Pluronic® solid dispersions. *Int J Pharm*. 574:118891. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2019.118891>.
- Stielow M, Witczyńska A, Kubryń N, Fijałkowski Ł, Nowaczyk J, Nowaczyk A. (2023). The Bioavailability of Drugs The Current State of Knowledge. *Molecules*. 28(24).
- Surikutchi, Bhanu., Patil, Shashank., Shete, Ganesh., Patel, Sarsvatkumar., Bansal, Arvind. (2014). Drug-excipient behavior in polymeric amorphous solid dispersions. *Journal of Excipients and Food Chemicals*. 4. 70-94. 10.66617/001c.1048.
- Sutoro M, Wardhana YW, & Panatarani C. (2023). Peningkatan Disolusi dan Stabilitas Efavirenz Menggunakan Beberapa Metode Dispersi Padat. *Majalah Farmasetika*. 8(5):402.
- Tran, P., Pyo, Y.-C., Kim, D.-H., Lee, S.-E., Kim, J.-K.; Park, J.-S. (2019). Overview of the Manufacturing Methods of Solid Dispersion Technology for Improving the Solubility of Poorly Water-Soluble Drugs and Application to Anticancer Drugs. *Pharmaceutics* . 11(3):132. <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics11030132>
- Pal S, Ghosh M, Ghosh S, Bhattacharyya S, & Sil PC. (2015). Atorvastatin induced hepatic oxidative stress and apoptotic damage via MAPKs, mitochondria, calpain and caspase12 dependent

pathways. *Food Chem Toxicol* . 83(June):36–47. Available from:
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fct.2015.05.016>.