

## Penggunaan Surfaktan pada Sistem Dispersi Padat Terner: Manfaat dan Risiko

*Use of Surfactants in Ternary Solid Dispersion Systems: Benefits and Risks*

Muhammad Seftian<sup>1</sup>, Marlyn Dian Laksitorini<sup>2</sup>, Teuku Nanda Saifullah Sulaiman<sup>2\*</sup>

<sup>1</sup> Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

<sup>2</sup> Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Teuku Nanda Saifullah Sulaiman : Email: tn\_saifullah@ugm.ac.id

Submitted: 10-07-2023

Revised: 24-07-2023

Accepted: 24-07-2023

### ABSTRAK

Beberapa decade terakhir, kelarutan menjadi tantangan besar dalam pengembangan obat. Diperkirakan lebih dari 90% kandidat obat baru memiliki kelarutan dalam air yang kurang baik. Berbagai inovasi teknologi telah diaplikasikan guna meningkatkan kelarutan obat dalam air, salah satunya dispersi padat. Seiring berkembangnya teknologi, dispersi padat generasi baru menambahkan surfaktan sebagai sistem terner. Penelitian sebelumnya mengungkapkan peningkatan kecepatan disolusi pada sistem terner obat-polimer-surfaktan terjadi lebih tinggi dibandingkan dengan dispersi padat tanpa surfaktan. Akan tetapi penelitian lain juga mengungkap efek negatif dari surfaktan terhadap stabilitas sistem dispersi padat. Review ini mendiskusikan penggunaan surfaktan sebagai sistem terner dispersi padat. Salah satu tantangan pengembangan sistem dispersi padat adalah *drug loading* yang terbatas dan adanya rekristalisasi selama proses disolusi. Surfaktan mencegah kristalisasi obat selama proses disolusi melalui efek solubilisasi dengan cara mendispersikan molekul obat dalam bentuk *nanodroplet*. Di sisi lain, beberapa penelitian lain mengungkapkan hasil yang kontradiktif yang menyatakan surfaktan justru mempercepat nukleasi dan memberikan efek negatif terhadap stabilitas sistem dispersi padat. Efek surfaktan pada sistem dispersi padat akan tergantung pada struktur, afinitas interaksi, dan konsentrasi yang digunakan. Seleksi surfaktan yang kompatibel dengan sistem yang dikembangkan perlu dilakukan karena pada titik tertentu surfaktan dapat menjadi kompetitor yang menekan interaksi obat-polimer dan memicu kristalisasi

**Kata kunci:** surfaktan; dispersi padat; kelarutan; disolusi; stabilitas

### ABSTRACT

In the last few decades, solubility has become a major challenge in drug development. More than 90% of new drug candidates are estimated to have poor water solubility. Various technological innovations have been applied to increase the solubility of drugs in water, one of which is solid dispersion. As technology develops, a new generation of solid dispersions adds surfactants as a ternary system. Previous studies revealed a higher improvement in dissolution rate in the drug-polymer-surfactant ternary system than in solid dispersions without surfactants. However, other studies have also revealed the negative effect of surfactants on the stability of solid dispersion systems. This review discusses the use of surfactants as solid dispersion ternary systems. One of the challenges in developing solid dispersion systems is the limited drug loading and the presence of recrystallization during the dissolution process. Surfactants prevent drug crystallization during the dissolution process through a solubilizing effect by dispersing drug molecules in the form of nanodroplets. On the other hand, several other studies have revealed contradictory results which state that surfactants accelerate nucleation and harm the stability of solid dispersion systems. The effect of surfactants on solid dispersion systems will depend on the structure, interaction affinity, and concentration used. Selection of a compatible surfactant needs to be done because, at a certain point, the surfactant can become a competitor which suppresses drug-polymer interaction and triggers crystallization.

**Keywords:** surfactant; solid dispersion; solubility; dissolution; stability

## PENDAHULUAN

Beberapa decade terakhir, kelarutan menjadi tantangan besar dalam pengembangan obat. Diperkirakan lebih dari 90% kandidat obat baru memiliki kelarutan dalam air yang kurang baik (Kim et al., 2021). Berbagai inovasi teknologi telah diaplikasikan guna meningkatkan kelarutan obat dalam air seperti pembentukan garam (Gao & Zhang, 2022), pengecilan partikel (Aguiar et al., 2018), prodrug (Antraygues et al., 2022), dan dispersi padat (De Mohac et al., 2020; Kim et al., 2021). Dispersi padat menjadi teknik yang menjanjikan untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat dengan cara mendispersikan obat pada tingkat molekuler pada amatrik polimer hidrofilik. Dispersi membuat struktur *crystalline* obat menjadi amorf dan meningkatkan energi bebasnya sehingga meningkatkan aktivitas termodinamik obat. Hal tersebut membuat kelarutan obat dalam air dapat meningkat (Song et al., 2016). Dispersi padat dapat dibuat dengan berbagai metode seperti *spray drying* (Browne et al., 2019), *freeze drying* (Valkama et al., 2021), *hot melt extrusion* (Palekar et al., 2023), dan *supercritical fluid precipitation* (Djuris et al., 2019). *Spray drying*, *freeze drying*, dan *hot melt extrusion* adalah 3 teknik pembuatan yang paling populer. Masing-masing teknik menawarkan kelebihan dan kelemahan tersendiri.

Dispersi padat mampu meningkatkan kelarutan dan kecepatan disolusi obat yang dikontrol oleh jumlah polimer dalam sistem. Polimer memainkan peranan penting karena harus cukup *adequate* untuk mendispersikan obat secara amorf dan mempertahankan saturasi obat dalam media (Szafraniec-Szcześny et al., 2021). Akan tetapi banyaknya polimer tak selalu memberikan peningkatan respon yang proporsional karena jumlah polimer yang berlebihan justru dapat menghambat pelepasan obat (Indulkar et al., 2019). Seiring berkembangnya teknologi, dispersi padat generasi baru menambahkan surfaktan sebagai sistem terner. Penggunaan surfaktan diketahui dapat meningkatkan disolusi dan stabilitas fisik obat (Que et al., 2019; Vasconcelos et al., 2021). Penelitian sebelumnya mengungkapkan peningkatan kecepatan disolusi pada sistem terner obat-polimer-surfaktan terjadi lebih tinggi dibandingkan dengan dispersi padat tanpa surfaktan (J. Guan et al., 2019a; Yang et al., 2022; Yen et al., 2021). Surfaktan menurunkan tegangan antarmuka obat dan media sehingga meningkatkan *wettability* obat. Di sisi lain, selama disolusi surfaktan memberikan efek solubilisasi melalui pembentukan misel dan meningkatkan laju disolusi obat sekaligus mencegah rekristalisasi obat (J. Chen et al., 2015; Y. Chen et al., 2016). Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengkaji dan menyeleksi berbagai jenis surfaktan baik ionik (Bhandari et al., 2021; Dave et al., 2012) maupun non ionik (Vasconcelos et al., 2021). Akan tetapi penelitian lain juga mengungkapkan efek negatif dari surfaktan terhadap stabilitas sistem dispersi padat (Y. Chen et al., 2016). Oleh karena itu diperlukan kajian mengenai penggunaan surfaktan pada sistem dispersi padat. Review ini akan mendiskusikan penggunaan surfaktan sebagai sistem terner dispersi padat disertai mekanisme surfaktan dalam meningkatkan kecepatan disolusi serta manfaat dan risiko penggunaannya.

## METODOLOGI

Artikel yang penulis tulis merupakan jenis artikel review yang merangkum banyak informasi dari berbagai referensi melalui analisis terhadap relevansi pustaka acuan terhadap topik yang diangkat. Referensi dikoleksi dari 3 portal jurnal meliputi ScienceDirect, Google Scholar, dan Scopus. Pustaka acuan diseleksi berdasarkan kriteria yang penulis tetapkan yakni: ditulis dalam Bahasa Inggris, dapat diakses secara penuh dan terbit dalam rentang maksimal 10 tahun terakhir. Kriteria dikecualikan bagi pustaka acuan fundamental. Kata kunci yang digunakan pada pencarian pustaka acuan meliputi: *surfactant AND solid dispersion; surfactant AND crystallization AND solid dispersion AND stability; surfactant AND dissolution AND micellization*

## HASIL DAN PEMBAHASAN

### Surfaktan

Surfaktan merupakan bahan tambahan yang digunakan sebagai bahan pembasah, emulsifier, *suspending agent*, maupun *plasticizer* yang bergantung pada tujuan dan jumlah yang digunakan. Surfaktan memiliki struktur yang terdiri dari bagian hidrofil dan hidrofob dengan perbandingan tertentu (JH Collett, 2005). Bagian hidrofil/polar biasanya disebut “kepala” yang tersusun dari gugus

fungsi heteroatom seperti alkohol, tiol, sulfat, sulfonate, fosfat, amida, maupun amin. Struktur tersebut memungkinkan surfaktan untuk dapat berinteraksi dengan senyawa hidrofil maupun hidrofob dengan menata diri pada tiap mukanya. Oleh karena itu surfaktan memiliki aktivitas superfisial dan interfasial (Correa-Soto et al., 2022). Surfaktan dikategorikan menjadi 4 kelas berdasarkan perilaku disosiasinya di air.

### **Surfaktan Anionik**

Surfaktan anionic merupakan jenis surfaktan yang mengalami disosiasi menjadi anion amfifilik dan kation. Jenis surfaktan ini adalah yang paling umum digunakan. Sesuai namanya, surfaktan ini memiliki muatan negatif pada strukturnya (Hao et al., 2023). Muatan ini memungkinkan surfaktan membentuk interaksi ionik yang kuat dengan *counter ion*-nya. Namun, toksisitas surfaktan ionik relatif lebih tinggi dibanding surfaktan non ionik sehingga perlu menjadi perhatian (Lechuga et al., 2023). Surfaktan anionik memiliki ciri khusus gugus fungsi sulfonate, fosfat, sulfat, dan karboksilat pada bagian polarnya (Abbot et al., 2021). Beberapa contoh surfaktan anionik adalah natrium lauril sulfat, alkil benzene sulfonate, dan natrium stearat.

### **Surfaktan Kationik**

Surfaktan kationik memiliki sifat kebalikan dari surfaktan anionic saat terdisosiasi di air. Surfaktan kationik akan membentuk kation amfifilik dan anion. Surfaktan kationik memiliki muatan positif dan terkenal dengan sifat antiseptik dan antibakteri. Selain itu surfaktan kationik juga memiliki efek preservative. Hal tersebut membuat surfaktan jenis ini lebih umum digunakan sebagai bahan pengawet pada formulasi. Surfaktan kationik memiliki ciri khas gugus fungsi amin kuarternar (Hao et al., 2023; Muzzalupo et al., 2017). Contoh surfaktan kationik yang banyak digunakan adalah benzalkonium klorida.

### **Surfaktan Non Ionik**

Surfaktan non ionik tidak mengalami disosiasi dalam air sehingga tetap utuh sebagai molekul. Akan tetapi surfaktan ini memiliki kelebihan terkait biokompatibilitas dan toksisitasnya (Nachari & Jabbari, 2021). Surfaktan non ionik relatif memiliki toksisitas yang lebih rendah serta tidak iritan dibanding surfaktan ionik. Hal tersebut membuat surfaktan non ionik lebih *tolerable*. Surfaktan non ionik umumnya memiliki bagian polar dari struktur polipropilen, polioksietilen, atau turunan polioliol dan bagian non polar dari struktur asam lemak atau lemak alkohol (S. Chen et al., 2019; JH Collett, 2005). Contoh surfaktan non ionik yang banyak digunakan adalah poloxamer dan polisorbate.

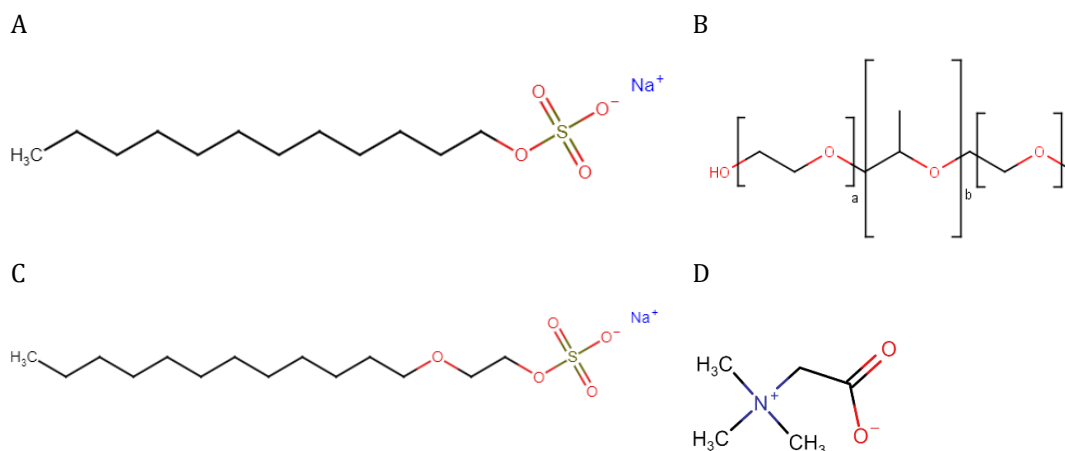
### **Surfaktan Amfoterik**

Surfaktan amfoterik memiliki perilaku disosiasi dalam air yang tergantung pada pH. Surfaktan jenis ini dapat berperilaku seperti surfaktan anionik maupun kationik. Oleh karenanya surfaktan amfoterik dapat memiliki muatan positif, negatif, maupun kedua muatan yang berkesetimbangan dalam nilai pH tertentu (S. Lu et al., 2023). Contoh surfaktan amfoterik adalah betain.

### **Dispersi Padat**

Dispersi padat merupakan strategi peningkatan kelarutan obat dengan cara mendispersikan obat dalam suatu pembawa. Biasanya digunakan polimer hidrofilik sebagai pembawa. Dispersi akan membentuk kristal amorf yang lebih stabil dibandingkan bentuk amorf murni. Formulasi tersebut dapat meningkatkan kelarutan obat dengan meningkatkan dan mempertahankan supersaturasi obat. Pada keadaan lewat jenuh, obat akan mulai membentuk inti kristal dan mengalami kristalisasi kemudian mengendap. Pembentukan inti dapat terjadi bila larutan lewat jenuh memiliki sejumlah energi untuk melawan tegangan antar muka partikel halus/molekul sehingga partikel dapat bergabung membentuk inti. Energi tersebut disebut energi aktivasi. Proses pembentukan inti tidak akan terjadi selama energi aktivasi belum terlampaui (Pinto et al., 2018; Tian et al., 2015).

Pada sistem dispersi padat, polimer dapat menghambat proses pembentukan kristal dengan menurunkan konsentrasi obat bebas yang diperlukan untuk pembentukan inti. Polimer juga meningkatkan viskositas sistem dan berinteraksi dengan molekul obat sehingga menurunkan



**Gambar 1. Struktur Kimia Surfaktan: A. Sodium dodecyl sulfate; B. Poloxamer; C. Sodium laureth sulfate; D. Betain**

mobilitas molekuler ke permukaan inti. Interaksi yang terjadi ditentukan oleh struktur dan gugus fungsi obat dan polimer. Jenis interaksi dapat berupa ikatan hidrogen, elektrostatik, ionik, maupun hidrofobik. Interaksi yang terjadi akan meningkatkan stabilitas dispersi sehingga obat tidak mudah mengalami kristalisasi (Baghel et al., 2016; Butreddy, 2022). Selain itu, polimer juga memiliki entropi konfigurasi yang tinggi karena strukturnya yang besar, kompleks, dan fleksibel. Hal tersebut meningkatkan energi bebas sistem sehingga menurunkan laju kristalisasi. Sistem ASD dapat meningkatkan kelarutan obat karena meningkatkan energi bebas sistem dibandingkan bentuk crystalline-nya namun memiliki stabilitas yang lebih baik dibanding bentuk amorf murni (Surwase et al., 2015).

### Karakterisasi Dispersi Padat

Amorphous solid dispersion (ASD) dibuat untuk memperbaiki kelarutan obat yang rendah. Peningkatan kelarutan juga disertai dengan perubahan karakteristik dari partikel maupun kristal yang terbentuk. Oleh karena itu diperlukan karakterisasi untuk melihat bagaimana sistem ASD dapat mempengaruhi sifat fisikokimia dari obat.

### Kelarutan dan Disolusi

Kelarutan dan disolusi merupakan endpoint goal dari sistem ASD. Pengujian kelarutan dan disolusi perlu dilakukan untuk memastikan bahwa formulasi benar dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi dari obat. Kelarutan biasanya diuji dengan air sebagai pelarutnya sedangkan disolusi dilakukan berdasarkan karakteristik dari masing-masing zat aktif (Baghel et al., 2016).

### Karakteristik Partikel

Analisis partikel dilakukan untuk melihat pengaruh formulasi dan proses terhadap bentuk, dimensi, dan densitas dari partikel yang diproduksi. Karakterisasi dilakukan menggunakan scanning electron microscope (SEM) untuk melihat morfologi partikel, particle size analyzer (PSA) untuk mengetahui dimensi partikel, dan X-ray diffraction analysis untuk mengetahui polimorfisme pada partikel (Browne et al., 2019). Perbedaan metode pembuatan biasanya dapat mempengaruhi karakteristik partikel yang dihasilkan. Browne dkk (2019) menggunakan SEM untuk menganalisa morfologi partikel ASD berbasis PVP dan turunannya dengan metode spray drying. Metode spray drying diketahui menghasilkan bentuk partikel yang cenderung spheric sehingga dapat memberikan keuntungan terkait sifat alir dari partikel yang dihasilkan (Ekdahl et al., 2019).

### **Kristalografi**

Karakteristik kristal atau kristalografi yang dimaksud adalah melihat apakah formulasi yang dilakukan berhasil mendispersikan obat menjadi ASD. Karakterisasi kristal dapat dilakukan dengan beberapa teknik analisis seperti analisis termal menggunakan differential scanning calorimetry (DSC) dan X-ray diffraction analysis. Analisis termal dapat memberikan gambaran mengenai glass transition, amorfikasi partikel, polimorfisme, kristalisasi, dan degradasi termal dari obat (Baghel et al., 2016). Amorfikasi partikel lebih lanjut dapat dideteksi dengan lebih sensitif menggunakan X-ray diffraction analysis (Haser et al., 2017).

### **Interaksi Intermolekular**

Interaksi molecular merupakan salah satu mekanisme stabilisasi ASD yang penting. Stabilisasi sistem ASD pada solid state maupun liquid state sangat tergantung pada interaksi yang terjadi antara obat dengan matrik pembawa. Interaksi dapat menyebabkan perubahan termodinamik seperti perubahan pada glass transition temperature dan penurunan mobilitas molekul. Karakterisasi dapat dilakukan dengan analisis FTIR untuk melihat adanya interaksi intermolecular antar komponen dalam sistem ASD (Davis et al., 2017). Lu dkk (2019) menggunakan metode FTIR untuk mengonfirmasi adanya interaksi intermolekuler antara felodipine dengan PVP-VA. Polimer dan obat dapat membentuk interaksi seperti ikatan hydrogen, interaksi polar-polar, maupun interaksi fisik berupa entrapment obat dalam matrik 3D dari polimer (Y. Lu et al., 2019).

### **Penggunaan Surfaktan dalam Sistem Dispersi Padat**

Formulasi amorphous solid dispersion terus mengalami perkembangan seiring berkembangnya teknologi. Awalnya ASD hanya diformulasikan dengan mendispersikan obat dalam matrik hidrofilik dan kedua komponen masih dalam bentuk crystalline. Formulasi kemudian berkembang ketika pengembangan partikel amorf mulai banyak diteliti karena berbagai kelebihannya. Tren terbaru dari formulasi ASD menambahkan komponen lain sebagai aditif yang dapat memberikan efek sinergis terhadap kelarutan dan disolusi obat. Zat aditif yang ditambahkan dapat berupa pengatur pH atau surfaktan (De Mohac et al., 2020). Salah satu tantangan pengembangan sistem dispersi padat adalah *drug loading* yang terbatas dan adanya rekristalisasi selama proses disolusi. Sistem biner obat-polimer dengan *drug loading* tinggi memiliki kecenderungan untuk mengalami rekristalisasi yang lebih tinggi, terutama pada proses disolusi. Selama proses disolusi, matriks polimer mengalami relaksasi karena *swelling* serta tererosi dan menyebabkan interaksi obat-polimer menjadi melemah sehingga mobilitas molekul obat meningkat. Peningkatan mobilitas molekul meningkatkan kemungkinan terjadinya rekristalisasi selama proses disolusi atau disebut *solution-phase crystallization* (Correa-Soto et al., 2022; Yen et al., 2021).

Dewasa ini, penggunaan surfaktan sebagai sistem terner dispersi padat semakin populer. Surfaktan dapat ditambahkan dalam sistem sebagai fase eksternal maupun internal. Surfaktan sebagai fase eksternal ditambahkan pada *bulk* pada formula akhir sediaan obat, sedangkan sebagai fase internal surfaktan ikut ditambahkan pada proses pembuatan dispersi padat sebagai *co-carrier* dari polimer. Penelitian menunjukkan penggunaan surfaktan sebagai fase eksternal memberikan efek yang kurang optimal dibanding bila surfaktan digunakan sebagai fase internal (Xi et al., 2023). Penggunaan surfaktan sebagai fase internal memberikan efek lebih baik karena selama proses pembuatan, surfaktan dapat bercampur dengan obat pada tingkat molekuler. Hal tersebut memungkinkan interaksi yang terjadi lebih dominan dibandingkan fase eksternal yang hanya dicampur secara fisik (Bhandari et al., 2021).

Penelitian mengungkapkan penambahan poloxamer 407 dan cremophor RH40 dalam sistem dispersi padat itrakonazol meningkatkan laju disolusi secara signifikan ( $p < 0,05$ ) serta mempertahankan saturasi obat dalam media (Lang et al., 2014). Poloxamer 407 ditambahkan pada sistem terner dispersi padat untuk meningkatkan ketercampuran dan homogenitas obat dan polimer serta memberikan efek sinergis pada proses disolusi obat. Surfaktan meningkatkan *wettability* dari obat dan juga menghambat rekristalisasi selama proses disolusi obat. Penambahan poloxamer diketahui dapat meningkatkan disolusi carbamazepin dan juga docetaxel yang diformulasikan dalam bentuk ASD. Poloxamer meningkatkan profil disolusi obat dengan membentuk barier yang mencegah

**Tabel I. Aplikasi Surfaktan pada Sistem Dispersi Padat**

Obat	Polimer	Surfaktan	Referensi
Atanazavir	PVP-VA	Tween 80, Span 80, TPGS, SDS	(Correa-Soto et al., 2022)
Indometasin	PVP K29/32	SLS	(Dave et al., 2012)
Lasidipin	Soluplus	TPGS	(J. Guan et al., 2019b)
Alektinib HCl	Povidone	Poloxamer 188	(Saha et al., 2023)
	Copovidone	Poloxamer 407	
	Soluplus	Gelucire 44/14	

PVP-VA: Polivinil pirolidon ko-vinil asetat; PVP: Polivinil pirolidon; TPGS: Tokoferil polietilen glikol suksinat; SDS: *Sodium dodecyl sulphate*; SDS: *Sodium lauryl sulphate*

aglomerasi molekul obat sehingga rekristalisasi dapat dihambat (Medarević et al., 2018; Song et al., 2016).

### Manfaat dan Risiko Penggunaan Surfaktan pada Sistem Dispersi Padat

Selain meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat, surfaktan juga mencegah rekristalisasi obat selama proses disolusi. Surfaktan mencegah kristalisasi obat selama proses disolusi melalui efek solubilisasi dengan cara mendispersikan molekul obat dalam bentuk *nanodroplet*. Struktur ampifilik surfaktan memungkinkannya menata diri di *interface* dua fase sehingga gugus nonpolar akan menyelubungi molekul obat dan memberikan barrier untuk mencegah interaksi antar molekul obat (Y. Lu et al., 2019; Que et al., 2019). Hasil yang sama diperoleh pada sistem dispersi padat terner dengan PVP-VA dan *sodium lauryl surfate* (SLS). Polimer dan surfaktan diketahui membentuk kompleks PVP-VA/SLS dengan *critical aggregation concentration* yang rendah yang secara signifikan kelarutan sorafenib (Liu et al., 2016). Penelitian lain mengungkapkan surfaktan meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat secara signifikan dibandingkan sistem biner obat-polimer (Vasconcelos et al., 2021). Studi pada kasus Ledipasvir pada drug loading >5% menyebabkan hanya sebagian kecil obat yang terlepas. Penambahan surfaktan mampu mempertahankan laju disolusi dengan drug loading mencapai 30%. Surfaktan meningkatkan wettability dan bekerja sebagai co-solubilizer karena sifat ampifiliknya (Que et al., 2019). s

Kendati efek sinergis surfaktan dalam sistem dispersi padat telah banyak diteliti, efek surfaktan terhadap stabilitas larutan lewat jenuh (*supersaturated solution*) cukup kompleks untuk dipahami. Beberapa penelitian mengungkapkan efek sinergis surfaktan dalam mempertahankan saturasi dengan menghambat nukleasi sehingga mencegah rekristalisasi obat (Bhandari et al., 2021; Yang et al., 2022). Di sisi lain, beberapa penelitian lain mengungkapkan hasil yang kontradiktif yang menyatakan surfaktan justru mempercepat nukleasi dan memberikan efek negatif terhadap stabilitas sistem dispersi padat. Dua hasil yang saling berkebalikan tersebut diperkirakan berkorelasi dengan jenis dan konsentrasi surfaktan yang digunakan. Surfaktan dengan gugus hidrofob berupa rantai lurus seperti *sodium lauryl sulfate* (SLS) dan tween 80 memiliki fleksibilitas konformasi sehingga meningkatkan laju nukleasi karena membantu proses agregasi molekul obat. Di sisi lain, surfaktan dengan gugus hidrofob yang lebih kompleks dan *bulky* tidak memberikan efek yang sama karena konfirmasinya yang *rigid* (Y. Chen et al., 2016).

Efek surfaktan dalam mempertahankan saturasi obat juga diketahui berbanding terbalik dengan konsentrasinya. Surfaktan memberikan efek sinergis dalam mempertahankan saturasi obat hanya pada konsentrasi rendah (J. Guan et al., 2019a; Q. Guan et al., 2021). Apabila digunakan pada konsentrasi yang tinggi surfaktan justru dapat mempercepat kristalisasi. Penelitian sebelumnya mengungkapkan penurunan efek inhibisi kristalisasi dari PVP-VA karena penambahan SLS (Liu et al., 2016). Hasil yang sama juga diperoleh Chen et al. (2016) yang mengungkapkan kristalisasi obat pada sistem dispersi padat posokonazol-HPMCAS karena penambahan SLS. Analisis FTIR mengonfirmasi bagian non polar dari SLS berinteraksi kuat dengan HPMCAS melalui interaksi hidrofobik dan menjadi kompetitor interaksi obat-polimer. Interaksi SLS-HPMCAS mendesak obat keluar dari

matriks dan menginduksi kristalisasi. Hal tersebut mengakibatkan penurunan bioavailabilitas posokonazol hingga 30% dibanding dispersi padat tanpa SLS. Dengan demikian dapat dikatakan efek surfaktan pada sistem dispersi padat akan tergantung pada struktur, afinitas interaksi, dan konsentrasi yang digunakan (Y. Chen et al., 2016).

## KESIMPULAN

Surfaktan sebagai zat aditif dalam sistem dispersi padat memberikan efek sinergis bagi kelarutan dan profil disolusi obat. Namun demikian penggunaannya harus melalui evaluasi dan pertimbangan yang detil karena penggunaan surfaktan dalam sistem dispersi padat dapat memberikan efek sinergis maupun antagonis bagi stabilitas dispersi padat yang dihasilkan. Seleksi surfaktan yang kompatibel dengan sistem yang dikembangkan perlu dilakukan karena pada titik tertentu surfaktan dapat menjadi kompetitor yang menekan interaksi obat-polimer dan memicu kristalisasi.

## UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada Dr. apt. Teuku Nanda Saifullah Sulaiman, M. Si dan apt. Marlyn Dian Laksitorini sebagai pembimbing yang membantu penyempurnaan penyusunan artikel review ini.

## DAFTAR PUSTAKA

- Abbot, V., Bhardwaj, V., & Sharma, P. (2021). Investigation of intermolecular interactions of anionic surfactant SDS and rutin: A physico-chemical approach for pharmaceutical application. *Journal of Molecular Liquids*, 337.
- Aguiar, G. P. S., Arcari, B. D., Chaves, L. M. P. C., Magro, C. D., Boschetto, D. L., Piato, A. L., Lanza, M., & Oliveira, J. V. (2018). Micronization of trans-resveratrol by supercritical fluid: Dissolution, solubility and in vitro antioxidant activity. *Industrial Crops and Products*, 112(April 2017), 1–5.
- Antraygues, K., Maingot, M., Schellhorn, B., Trebosc, V., Gitzinger, M., Deprez, B., Defert, O., Dale, G. E., Bourotte, M., Lociuero, S., & Willand, N. (2022). Design and synthesis of water-soluble prodrugs of rifabutin for intravenous administration. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 238(May).
- Baghel, S., Cathcart, H., & O'Reilly, N. J. (2016). Polymeric Amorphous Solid Dispersions: A Review of Amorphization, Crystallization, Stabilization, Solid-State Characterization, and Aqueous Solubilization of Biopharmaceutical Classification System Class II Drugs. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 105(9), 2527–2544. <https://doi.org/10.1016/j.xphs.2015.10.008>
- Bhandari, A., Bari, F., & Al-Obaidi, H. (2021). Evaluation of the impact of surfactants on miscibility of griseofulvin in spray dried amorphous solid dispersions. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 64(February).
- Browne, E., Charifou, R., Worku, Z. A., Babu, R. P., & Healy, A. M. (2019). Amorphous solid dispersions of ketoprofen and poly-vinyl polymers prepared via electrospraying and spray drying: A comparison of particle characteristics and performance. *International Journal of Pharmaceutics*, 566(May), 173–184.
- Butreddy, A. (2022). Hydroxypropyl methylcellulose acetate succinate as an exceptional polymer for amorphous solid dispersion formulations: A review from bench to clinic. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 177(July), 289–307.
- Chen, J., Ormes, J. D., Higgins, J. D., & Taylor, L. S. (2015). Impact of surfactants on the crystallization of aqueous suspensions of celecoxib amorphous solid dispersion spray dried particles. *Molecular Pharmaceutics*, 12(2), 533–541.
- Chen, S., Hanning, S., Falconer, J., Locke, M., & Wen, J. (2019). *Recent advances in non-ionic surfactant vesicles (niosomes): Fabrication, characterization, pharmaceutical and cosmetic applications*. 144(May), 18–39.
- Chen, Y., Wang, S., Wang, S., Liu, C., Su, C., Hageman, M., Hussain, M., Haskell, R., Stefanski, K., & Qian, F. (2016). Sodium Lauryl Sulfate Competitively Interacts with HPMC-AS and Consequently Reduces Oral Bioavailability of Posaconazole/HPMC-AS Amorphous Solid Dispersion. *Molecular Pharmaceutics*, 13(8), 2787–2795.

- Correa-Soto, C. E., Gao, Y., Indulkar, A. S., Zhang, G. G. Z., & Taylor, L. S. (2022). Role of surfactants in improving release from higher drug loading amorphous solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*, 625(May).
- Dave, R. H., Patel, A. D., Donahue, E., & Patel, H. H. (2012). To evaluate the effect of addition of an anionic surfactant on solid dispersion using model drug indomethacin. *Drug Development and Industrial Pharmacy*, 38(8), 930–939.
- Davis, M. T., Potter, C. B., Mohammadpour, M., Albadarin, A. B., & Walker, G. M. (2017). Design of spray dried ternary solid dispersions comprising itraconazole, soluplus and HPMCP: Effect of constituent compositions. *International Journal of Pharmaceutics*, 519(1–2), 365–372.
- De Mohac, L. M., Raimi-Abraham, B., Caruana, R., Gaetano, G., & Licciardi, M. (2020). Multicomponent solid dispersion a new generation of solid dispersion produced by spray-drying. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 57(April).
- Djuris, J., Milovanovic, S., Medarevic, D., Dobricic, V., Dapčević, A., & Ibric, S. (2019). Selection of the suitable polymer for supercritical fluid assisted preparation of carvedilol solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*, 554(July 2018), 190–200.
- Ekdahl, A., Mudie, D., Malewski, D., Amidon, G., & Goodwin, A. (2019). Effect of Spray-Dried Particle Morphology on Mechanical and Flow Properties of Felodipine in PVP VA Amorphous Solid Dispersions. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 108(11), 3657–3666.
- Gao, L., & Zhang, X. R. (2022). Pharmaceutical salt hydrates of vortioxetine with maleic acid and fumaric acid: Crystal structures, characterisation and solubility performance. *Journal of Molecular Structure*, 1250, 1–10. <https://doi.org/10.1016/j.molstruc.2021.131847>
- Guan, J., Jin, L., Liu, Q., Xu, H., Wu, H., Zhang, X., & Mao, S. (2019a). Exploration of supersaturable lacidipine ternary amorphous solid dispersion for enhanced dissolution and in vivo absorption. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 139(June).
- Guan, J., Jin, L., Liu, Q., Xu, H., Wu, H., Zhang, X., & Mao, S. (2019b). Exploration of supersaturable lacidipine ternary amorphous solid dispersion for enhanced dissolution and in vivo absorption. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 139(April).
- Guan, Q., Ma, Q., Zhao, Y., Jiang, X., Zhang, H., Liu, M., Wang, Z., & Han, J. (2021). Cellulose derivatives as effective recrystallization inhibitor for ternary ritonavir solid dispersions: In vitro-in vivo evaluation. *Carbohydrate Polymers*, 273(August).
- Hao, L. S., Wang, H. X., Wang, Y. S., Meng, Y. Q., & Nan, Y. Q. (2023). Inclusion complexation of surfactant with  $\beta$ -cyclodextrin and its effect on the mixed micellization of cationic/anionic surfactants. *Colloids and Surfaces A: Physicochemical and Engineering Aspects*, 668(April).
- Haser, A., Cao, T., J. L., Listro, T., Acquarulo, L., & Zhang, F. (2017). Melt Extrusion vs. Spray Drying: The Effect of Processing Methods on Crystalline Content of Naproxen-Povidone Formulations. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 102(115–125).
- Indulkar, A. S., Lou, X., Zhang, G. G. Z., & Taylor, L. S. (2019). Insights into the Dissolution Mechanism of Ritonavir-Copovidone Amorphous Solid Dispersions: Importance of Congruent Release for Enhanced Performance. *Molecular Pharmaceutics*, 16(3), 1327–1339.
- JH Collett. (2005). Poloxamer. In *Handbook of Pharmaceutical Excipient* (pp. 506–509).
- Kim, D. H., Kim, Y. W., Tin, Y. Y., Soe, M. T. P., Ko, B. H., Park, S. J., & Lee, J. W. (2021). Recent technologies for amorphization of poorly water-soluble drugs. *Pharmaceutics*, 13(8).
- Lang, B., McGinity, J. W., & Williams, R. O. (2014). Dissolution enhancement of itraconazole by hot-melt extrusion alone and the combination of hot-melt extrusion and rapid freezing-effect of formulation and processing variables. *Molecular Pharmaceutics*, 11(1), 186–196.
- Lechuga, M., Avila-Sierra, A., Lobato-Guarnido, I., García-López, A. I., Ríos, F., & Fernández-Serrano, M. (2023). Mitigating the skin irritation potential of mixtures of anionic and non-ionic surfactants by incorporating low-toxicity silica nanoparticles. *Journal of Molecular Liquids*, 383(April).
- Liu, C., Chen, Z., Chen, Y., Lu, J., Li, Y., Wang, S., Wu, G., & Qian, F. (2016). Improving Oral Bioavailability of Sorafenib by Optimizing the “spring” and “parachute” Based on Molecular Interaction Mechanisms. *Molecular Pharmaceutics*, 13(2), 599–608.



- Lu, S., Dong, J., & Li, X. (2023). Gradual transformation of anionic/zwitterionic wormlike micelles from viscous to elastic domains: Unravelling the effect of anionic surfactant chain length. *Journal of Colloid and Interface Science*, 641, 319–328.
- Lu, Y., Chen, J., Yi, S., & Xiong, S. (2019). Enhanced felodipine dissolution from high drug loading amorphous solid dispersions with PVP/VA and sodium dodecyl sulfate. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 53(April).
- Medarević, D., Cvijić, S., Dobričić, V., Mitrić, M., Djuriš, J., & Ibrić, S. (2018). Assessing the potential of solid dispersions to improve dissolution rate and bioavailability of valsartan: In vitro-in silico approach. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 124(August), 188–198.
- Muzzalupo, R., Pérez, L., Pinazo, A., & Tavano, L. (2017). Pharmaceutical versatility of cationic niosomes derived from amino acid-based surfactants: Skin penetration behavior and controlled drug release. *International Journal of Pharmaceutics*, 529(1–2), 245–252.
- Nachari, Y., & Jabbari, M. (2021). A case study on the partitioning of pharmaceutical compound naproxen in edible oil-water system in the presence of ionic and non-ionic surfactants. *Journal of the Taiwan Institute of Chemical Engineers*, 119, 1–5.
- Palekar, S., Mamidi, H. K., Guo, Y., Vartak, R., & Patel, K. (2023). Corroborating various material-sparing techniques with hot melt extrusion for the preparation of triclobandazole amorphous solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*, 640(April).
- Pinto, J. M. O., Leão, A. F., Riekes, M. K., França, M. T., & Stulzer, H. K. (2018). HPMCAS as an effective precipitation inhibitor in amorphous solid dispersions of the poorly soluble drug candesartan cilexetil. *Carbohydrate Polymers*, 184(September 2017), 199–206.
- Que, C., Lou, X., Zemlyanov, D. Y., Mo, H., Indulkar, A. S., Gao, Y., Zhang, G. G. Z., & Taylor, L. S. (2019). Insights into the Dissolution Behavior of Ledipasvir-Copovidone Amorphous Solid Dispersions: Role of Drug Loading and Intermolecular Interactions. *Molecular Pharmaceutics*, 16(12), 5054–5067.
- Saha, S. K., Joshi, A., Singh, R., Jana, S., Dubey, K., Joshi, A., Singh, R., Jana, S., & Dubey, K. (2023). An investigation into solubility and dissolution improvement of Alectinib Hydrochloride as a third-generation amorphous solid dispersion. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 1–8.
- Song, C. K., Yoon, I.-S., & Kim, D.-D. (2016). Poloxamer-based solid dispersions for oral delivery of docetaxel: Differential effects of F68 and P85 on oral docetaxel bioavailability. *International Journal of Pharmaceutics*, 507, 102–108.
- Surwase, S. A., Itkonen, L., Aaltonen, J., Saville, D., Rades, T., Peltonen, L., & Strachan, C. J. (2015). Polymer incorporation method affects the physical stability of amorphous indomethacin in aqueous suspension. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 96(June), 32–43.
- Szafraniec-Szczęsny, J., Antosik-Rogóż, A., Kurek, M., Gawlak, K., Górska, A., Peralta, S., Knapik-Kowalczyk, J., Kramarczyk, D., Paluch, M., & Jachowicz, R. (2021). How does the addition of kollidon@va64 inhibit the recrystallization and improve ezetimibe dissolution from amorphous solid dispersions? *Pharmaceutics*, 13(2), 1–15.
- Tian, Y., Jones, D. S., & Andrews, G. P. (2015). An investigation into the role of polymeric carriers on crystal growth within amorphous solid dispersion systems. *Molecular Pharmaceutics*, 12(4), 1180–1192.
- Valkama, E., Haluska, O., Lehto, V. P., Korhonen, O., & Pajula, K. (2021). Production and stability of amorphous solid dispersions produced by a Freeze-drying method from DMSO. *International Journal of Pharmaceutics*, 606(April).
- Vasconcelos, T., Prezotti, F., Araújo, F., Lopes, C., Loureiro, A., Marques, S., & Sarmento, B. (2021). Third-generation solid dispersion combining Soluplus and poloxamer 407 enhances the oral bioavailability of resveratrol. *International Journal of Pharmaceutics*, 595(November 2020).
- Xi, Z., Fei, Y., Wang, Y., Lin, Q., Ke, Q., Feng, G., & Xu, L. (2023). Solubility improvement of curcumin by crystallization inhibition from polymeric surfactants in amorphous solid dispersions. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*.

- Yang, R., Zhang, G. G. Z., Kjoller, K., Dillon, E., Purohit, H. S., & Taylor, L. S. (2022). Phase separation in surfactant-containing amorphous solid dispersions: Orthogonal analytical methods to probe the effects of surfactants on morphology and phase composition. *International Journal of Pharmaceutics*, 619(March).
- Yen, C.-W., Kuhn, R., Hu, C., Zhang, W., Chiang, P.-C., Chen, J. Z., Hau, J., Estevez, A., Nagapudi, K., & H.Leung, D. (2021). Impact of surfactant selection and incorporation on in situ nanoparticle formation from amorphous solid dispersions. *International Journal of Pharmaceutics*, 607.