

Kajian Pembentukan Dispersi Padat Atenolol Menggunakan Metode *Freeze Drying*

Arina Swastika Maulita^{1,2}, Agnes Nuniek Winantari³, Karina Citra Rani³, Aditya Trias Pradana³, dan Dini Kesuma⁴

¹Program Studi Magister Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, 60293, Indonesia

²Fakultas Kedokteran, Universitas Islam Malang, Malang, 65144, Indonesia

³Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, 60293, Indonesia

⁴Departemen Kimia Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya, Surabaya, 60293, Indonesia

Correspondence: Agnes Nuniek Winantari

Email: agnes_nuniek@staff.ubaya.ac.id

Submitted: 05-02-2025, Revised: 10-04-2025, Accepted: 16-05-2025, Published regularly: June 2025

ABSTRAK: Atenolol merupakan obat golongan β 1-adrenoblocker selektif yang digunakan untuk mengobati kondisi kardiovaskular seperti hipertensi dan angina pektoris. Namun, atenolol memiliki kelarutan dan permeabilitas yang rendah yang dapat membatasi bioavailabilitas oralnya. Salah satu metode yang efektif untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat dengan kelarutan rendah adalah melalui pembentukan dispersi padat. Dispersi padat melibatkan pembawa obat dalam matriks yang bersifat inert dalam keadaan padat, sehingga dapat meningkatkan kelarutan dan stabilitas obat. Metode *freeze drying* (liofilisasi) digunakan dalam pembuatan dispersi padat atenolol untuk menghindari dekomposisi termal dan menghasilkan dispersi molekuler yang homogen. Karakterisasi dispersi padat yang dihasilkan meliputi analisis morfologi, identifikasi gugus fungsi, sifat kristalinitas, analisis termal, ukuran partikel, distribusi ukuran partikel, dan zeta potensial. Pada berbagai penelitian sebelumnya telah ditunjukkan bahwa dispersi padat dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi atenolol secara signifikan.

Kata kunci: atenolol; bioavailabilitas; dispersi padat; *freeze drying*; kelarutan; laju disolusi

ABSTRACT: Atenolol is a selective β 1-adrenoblocker drug used to treat cardiovascular conditions such as hypertension and angina pectoris. However, atenolol has low solubility and permeability, which can limit its oral bioavailability. One effective method to increase the solubility and dissolution rate of drugs with low solubility is through the formation of solid dispersions. Solid dispersions involve drug carriers in an inert matrix in the solid state, which can increase the solubility and stability of the drug. The freeze drying (lyophilization) method is used in the preparation of atenolol solid dispersions to avoid thermal decomposition and produce homogeneous molecular dispersions. Characterization of the resulting solid dispersions includes morphological analysis, identification of functional groups, crystallinity properties, thermal analysis, particle size, particle size distribution, and zeta potential. Various previous studies have shown that solid dispersions can significantly increase the solubility and dissolution rate of atenolol.

Keywords: atenolol; bioavailability; solid dispersion; freeze drying; solubility; dissolution rate



This work is licensed under a [Creative Commons Attribution-ShareAlike 4.0 International License](https://creativecommons.org/licenses/by-sa/4.0/).

1. Pendahuluan

Atenolol merupakan obat golongan β 1-*adrenoblocker* selektif (kardioselektif) yang sering digunakan sebagai obat kardiovaskuler. Atenolol menawarkan keuntungan dosis sekali sehari dibandingkan alternatifnya (β -*blocker*, seperti metoprolol dan propranolol) [1]. Atenolol merupakan senyawa aminoalkohol dan relatif polar. Menurut Farmakope Indonesia Edisi VI atenolol memiliki kelarutan yang rendah, termasuk sukar larut dalam air. Atenolol juga memiliki permeabilitas yang rendah [2]. Kedua hal tersebut menyebabkan bioavailabilitas oralnya sekitar 50–60% [3]. Bioavailabilitas obat yang rendah sering dibatasi oleh laju disolusi berdasarkan luas permukaan yang tersedia untuk disolusi. Semakin besar luas permukaan, maka laju pelarutan juga akan meningkat [4,5].

Dispersi padat menunjukkan hasil yang efektif dalam peningkatan kelarutan dan laju disolusi dari suatu obat. Kelebihan dari sistem dispersi padat ini adalah dapat memperbaiki kelarutan obat yang sukar larut air, memperbaiki kestabilan obat, meningkatkan kelarutan obat-polimer dalam fraksi amorf, meningkatkan kemampuan terbasahi dan porositas dari obat [5]. Dalam pembuatan sistem dispersi padat, sangat penting memahami sifat fisikokimia obat dan pembawa yang cocok agar dapat meningkatkan laju disolusi obat [6].

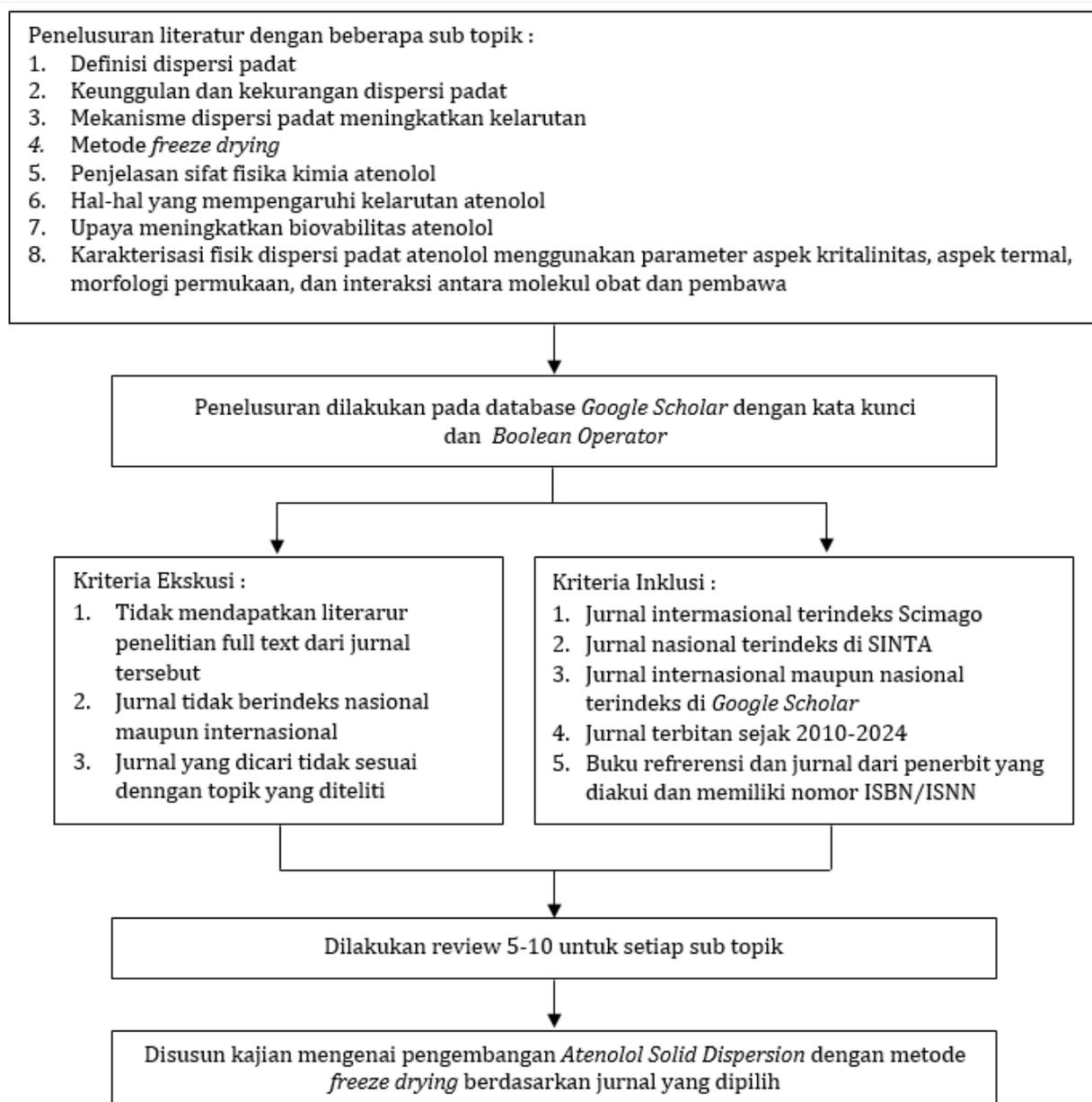
Metode penguapan pelarut merupakan salah satu alternatif dalam proses pembuatan dispersi padat selain metode peleburan. Metode penguapan pelarut dapat mengurangi dekomposisi obat atau pembawa karena menggunakan suhu yang relatif rendah jika dibandingkan metode peleburan [7]. *Freeze drying* (pengeringan beku) atau disebut juga liofilisasi merupakan salah satu metode yang dapat diaplikasikan dalam pembuatan dispersi padat. *Freeze drying* merupakan salah satu teknik penguapan pelarut dengan cara pembekuan dan sublimasi dalam kondisi vakum, sehingga diperoleh hasil dispersi molekuler liofilisasi. Keun-

tungan dari teknik ini adalah dapat mengurangi *thermal stress* pada pembentukan dispersi padat, serta dapat mengurangi risiko separasi fase [8].

Dari uraian di atas, pengembangan dispersi padat atenolol menggunakan metode *freeze drying* dibahas dalam *review* ini, mencakup karakteristik berupa analisis morfologi dispersi padat, mengidentifikasi gugus fungsi antara obat dan pembawa, sifat fisik struktur kristal (kristalinitas), analisis termal yang memberikan pengaruh terhadap identifikasi titik lebur, ukuran partikel dan indeks polidispersitas (distribusi ukuran partikel) serta zeta potensial dari sistem dispersi padat yang terbentuk.

2. Metode

Metode pengumpulan data yang digunakan dalam kajian ini adalah dokumentasi sesuai pada Gambar 1. Alur diawali dengan pencarian atau penggalan data dari *literature review* yang terkait dengan pengembangan dispersi padat atenolol menggunakan metode *freeze drying*. Literatur yang diperoleh berasal dari literatur elektronik dari berbagai *database*, seperti *google scholar*. Dalam pencarian literatur, kata kunci dituliskan menggunakan *boolean operator* untuk memfokuskan pada kata pencarian, baik mempersempit maupun memperluas pencarian. Strategi pencarian ini menggunakan tiga *boolean operator* adalah *AND*, *OR*, dan *NOT*. Operator *AND* digunakan untuk mempersempit hasil pencarian dengan menampilkan jurnal yang bersangkutan dengan kata kunci. Operator *OR* untuk menghubungkan dua atau lebih konsep pada kata kunci sehingga hasil yang diperoleh lebih luas. Operator *NOT* digunakan untuk menggabungkan dua atau lebih kata kunci dan memunculkan hasil yang mengandung kata pertama saja sehingga akan mempersempit hasil pencarian. Penelusuran literatur kemudian dianalisis dan diambil kesimpulan dari tiap sub topik.



Gambar 1. Diagram alur *searching*

Pengumpulan data dilakukan dengan *literature review*, dimana tahapan yang dilakukan yaitu: 1) menentukan topik yang akan diteliti, 2) mengidentifikasi informasi yang perlu disiapkan sebelum melakukan pencarian data, yaitu *database* yang digunakan seperti *google scholar*, kriteria inklusi dan eksklusi, serta kata kunci untuk penelusuran literatur, 3) melakukan pencarian data yang berkaitan dengan topik yang akan diteliti (*literature search*), 4) melakukan skrining, dan analisis data, jurnal yang tidak termasuk dalam kategori inklusi tidak digunakan, 5) men-

dokumentasikan dan mengelompokkan hasil pencarian data pada sebuah tabel, dimana data dikelompokkan berdasarkan sub topik dan kata kunci yang digunakan, 6) mempelajari jurnal yang sesuai dengan topik, kemudian mengumpulkan informasi dan merangkumnya dalam bentuk grafik, maupun tabel, 7) menyajikan rangkuman informasi dari berbagai jurnal dalam bentuk narasi dan disusun urut sesuai dengan sub topik, kemudian membuat pembahasan untuk masing-masing sub topik tersebut, 8) membuat kesimpulan atas penelitian yang telah diteliti.

3. Hasil dan pembahasan

3.1. Dispersi padat

Dispersi padat didefinisikan sebagai dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam suatu pembawa atau matriks dalam keadaan padat [9,10]. Obat dapat didispersikan secara molekuler, dalam bentuk amorf partikel atau dalam partikel kristal dengan metode peleburan, penguapan pelarut, atau gabungan dari kedua penguapan pelarut peleburan [5,11]. Dispersi padat adalah teknik yang digunakan untuk menetapkan atau meningkatkan kelarutan dan meningkatkan bioavailabilitas obat, yang juga meningkatkan laju disolusi dalam media berair [12].

3.2. Keunggulan dispersi padat

Keunggulan dispersi padat antara lain [11,13, 14]: 1) pembuatan dispersi padat menurunkan ukuran partikel, sehingga luas permukaan dan laju disolusi meningkat, menyebabkan peningkatan bioavailabilitas, 2) meningkatkan keterbasahan yang menghasilkan peningkatan kelarutan, 3) dalam dispersi padat, obat disajikan sebagai larutan lewat jenuh dalam bentuk polimorf metastabil. Hal ini menjadikan obat dalam bentuk amorf dengan kelarutan yang meningkat, 4) meningkatnya porositas partikel dispersi dapat mempercepat profil pelepasan obat.

3.3. Keterbatasan dispersi padat

Kelemahan yang memungkinkan terjadinya permasalahan selama pemrosesan (tekanan mekanis) atau penyimpanan (tekanan, suhu dan kelembaban) dapat membuat keadaan amorf mengalami kristalisasi. Pengaruh kelembaban terhadap stabilitas penyimpanan obat-obatan amorf dapat mendorong kristalisasi obat [11]. Selain itu, sebagian besar pembawa yang digunakan dalam dispersi padat dapat menyerap kelembaban, yang dapat mengakibatkan pemisahan fasa, utamanya pada polimer hidrofilik (PVP, HPMC), gula dan derivatnya (manitol), serta polimer amorf (polimer akrilat dan poloxamer). Pertumbuhan kristal atau konversi dari bentuk amorf ke kristal atau dari bentuk kristal metastabil ke struktur yang lebih stabil dapat terjadi selama penyimpanan. Hal ini dapat mengakibatkan

kan penurunan kelarutan dan laju disolusi [11]. Beberapa kelemahan yang terjadi disebabkan metode pembuatannya, reproduktibilitas sifat fisikokimianya, formulasinya ke dalam sediaan, peningkatan skala proses pembuatannya, serta stabilitas fisik dan kimia obatnya [15].

Untuk mengatasi kekurangan pembawa dispersi padat yang cenderung menyerap kelembaban dan menyebabkan fase terpisah, beberapa strategi dapat diterapkan dengan pemilihan pembawa yang tepat, yaitu dengan menggunakan pembawa dengan sifat hidrofobik atau kurang higroskopis. Hal tersebut dapat menurunkan penyerapan lembab. Sebagai contoh, polimer seperti polimetil metakrilat (PMMA) atau polimer berbasis akrilik lain punya kecenderungan menyerap air yang lebih rendah dibanding polimer hidrofilik seperti PVP atau HPMC [4]. Mengkombinasi pembawa hidrofilik dengan pembawa hidrofobik dapat menyeimbangkan kelarutan dan stabilitas terhadap kelembaban, misalnya mencampur PVP dengan polimer yang hidrofobik [16]. Menambahkan surfaktan semacam poloksamer dapat meningkatkan stabilitas dispersi padat, dengan menurunkan tegangan antar muka dan mencegah pemisahan fase akibat penyerapan kelembaban. Melapisi partikel dengan bahan yang hidrofobik dapat membentuk penghalang seperti Eudragit RL/RS dan PVA pada dispersi padat [4,16,17].

3.4. Mekanisme dispersi padat

Terdapat beberapa mekanisme utama yang terlibat dalam dispersi padat, antara lain zat aktif terdispersi homogen dalam matriks pembawa, baik dalam bentuk molekul individu atau sebagai partikel kecil. Matriks ini membantu mencegah rekristalisasi dan menjaga stabilitas [15]. Dispersi padat mengubah obat dari bentuk kristalin (yang biasanya sulit larut) menjadi bentuk amorf, yang memiliki energi bebas lebih tinggi dan kelarutan lebih baik. Partikel obat dalam sistem dispersi padat memiliki ukuran lebih kecil atau bahkan berada pada tingkat molekuler, sehingga meningkatkan luas permukaan yang bersentuhan dengan pelarut. Matriks pembawa dalam dispersi padat dapat meningkatkan porositas dalam sistem dispersi padat, memungkinkan penetrasi

medium disolusi yang lebih baik dan mempercepat pelepasan obat. Pembawa hidrofilik dalam dispersi padat dapat meningkatkan kemampuan obat untuk terbasahi, sehingga dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi [15].

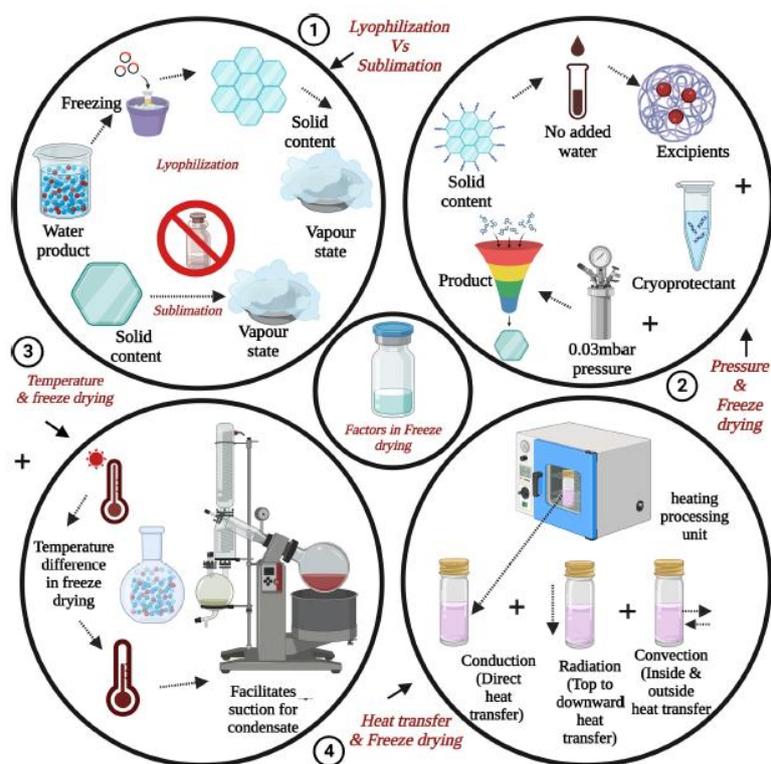
Pengecilan ukuran partikel dapat meningkatkan luas permukaan spesifik obat yang bersentuhan dengan medium pelarut, sehingga mempercepat disolusi. Ketika obat didispersikan ke dalam matriks pembawa yang larut air, bahan aktif dapat terperangkap dalam bentuk amorf atau ukuran partikel yang jauh lebih kecil dibandingkan dengan bentuk kristalin. Hal ini juga mengurangi jarak difusi molekul air ke permukaan bahan aktif, sehingga mempercepat laju pembasahan dan pelarutan [18]. Dalam dispersi padat, matriks pembawa mencegah partikel bahan aktif untuk saling menempel, sehingga mengurangi aglomerasi dengan adanya interaksi spesifik antara bahan aktif dan pembawa (misalnya ikatan hidrogen), juga membantu mencegah partikel bergabung kembali menjadi aglomerat [19].

Pembawa mempunyai pengaruh terhadap disolusi karakteristik obat yang terdispersi. Pembawa

yang larut dalam air menghasilkan pelepasan obat yang lebih cepat dari matriks. Syarat pembawa dalam dispersi padat adalah sebagai berikut: 1) mudah larut dalam air dan cairan gastrointestinal, 2) inert secara fisiologis, 3) titik lebur tidak jauh lebih tinggi dibandingkan obat, 4) stabil secara termal pada suhu leleh, 5) tekanan uap rendah, 6) berat molekul tinggi, 7) tidak beracun [20].

3.5. Metode *freeze drying*

Liofilisasi adalah teknik pencampuran molekuler dimana obat dan pembawa dilarutkan bersama dalam pelarut umum, dibekukan dan disublimasikan untuk mendapatkan dispersi molekul terliofilisasi (Gambar 2). Teknik ini merupakan salah satu metode alternatif penguapan pelarut [21,22]. Pelarut akan diuapkan pada akhir proses untuk mendapatkan partikel yang diinginkan [11]. Keuntungan dari *freeze drying* adalah obat mengalami tekanan termal minimal selama pembentukan dispersi padat. Namun, keuntungan terpenting dari pengeringan beku adalah mengurangi risiko pemisahan fasa setelah larutan divitrifikasi [23].



Gambar 2. (1) Perbandingan proses liofilisasi dan sublimasi, (2) Dampak berkurangnya tekanan pada *freeze drying*, (3) Pengaruh suhu terhadap *freeze drying*, (4) Pengaruh perpindahan atau pertukaran panas pada proses *freeze drying* [24].

Dalam beberapa penelitian disebutkan bahwa metode *freeze drying* dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi, hal ini disebabkan pengeringan beku (*freeze drying*) dapat mengubah obat menjadi bentuk amorf, yang umumnya menunjukkan kelarutan lebih tinggi dan laju disolusi lebih cepat dibandingkan dengan obat berbentuk kristalin. Penelitian tentang dispersi padat efavirenz yang dibuat dengan polivinilpirolidon (PVP) K-30 melalui pengeringan beku menunjukkan peningkatan kelarutan dan profil disolusi bahan obat [25].

Metode *freeze drying* beroperasi pada suhu rendah, sehingga sangat cocok untuk obat termolabil yang mungkin terdegradasi dalam metode intensif panas seperti pengeringan semprot atau ekstrusi lelehan panas. Hal ini menjamin stabilitas dan integritas senyawa farmasi yang sensitif terhadap panas [26]. Dari berbagai penelitian terlihat bahwa pembuatan dispersi padat dengan metode *freeze drying* dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi, serta dapat meningkatkan aktivitasnya pada pengujian *invivo* (Tabel 1).

Tabel 1. Overview penggunaan metode *freeze drying* dalam pembuatan dispersi padat

Obat	Pembawa	Hasil	Ref
Aceclofenac	PVP K-30 (1:1) dan (1:2)	Dispersi padat aceclofenac dan PVP K-30 dapat meningkatkan kelarutan obat. Efisiensi pelarutan obat dan polimer ditingkatkan pada perbandingan 1:2. Aceclofenac dapat dilarutkan secara efektif menggunakan prosedur liofilisasi.	[26]
Bicalutamide	PVP K-30 (1:1), (1:2) dan (1:3)	Kelarutan dan disolusi dispersi padat meningkat. Perbandingan terbaik dalam penelitian ini 1:3	[27]
Valsartan	PEG 6000, HPMC (100KV), PEG 6000+Poloxamer 188 dan HPMC + Poloxamer 188	Peningkatan laju disolusi dan bioavailabilitas dispersi padat yang terbentuk.	[28]
Ziprasidone hidroklorida	Poloxamer 188 (PX) dan HPMC E15	Peningkatan laju disolusi dispersi padat yang terbentuk dibandingkan dengan metode <i>freeze drying</i> metode <i>microwave</i> memiliki laju disolusi yang lebih baik	[29]
Azitromicin dihidrat	Poloxamer 188, Poloxamer 407, PEG 20.000	Dispersi padat disiapkan menggunakan poloxamer 188 ditemukan memiliki peningkatan kelarutan, jika dibandingkan dengan polietilen glikol 20.000 dan poloksamer 407	[8]
Resveratrol	Eudragit E PO	Peningkatan kelarutan dan laju disolusi yang lebih tinggi pada dispersi padatnya	[30,31]
Efavirenz	PVP K-30	Kelarutan dispersi padat efavirenz meningkat lebih tinggi dibandingkan	[25]
Asam usnat	Poloxamer 188	Kesimpulannya dispersi padat dengan menggunakan poloxamer 188 dengan menggunakan teknik <i>freeze drying</i> dapat meningkatkan kelarutan dari asam usnat.	[32]
Piroxicam	D-glucosamine HCl (GLU)	Dispersi padat piroxicam dengan <i>freeze drying</i> dengan GLU dapat meningkatkan kelarutannya	[33]
Quercetin	poloxamer 407, HPMC, PEG 8000, PVP K40	Kelarutan quercetin sebagai dispersi padat lebih baik dibandingkan dengan bubuk quercetin. Terutama, kelarutan quercetin tertinggi dengan pembawa HPMC	[34]
Tenoxicam	HPMC (1:1), (1:2) dan (2:1)	Studi aktivitas analgesik menunjukkan bahwa dispersi padat 1:2 lebih efektif dibandingkan tenoksikam pada studi <i>invivo</i> analgesik	[35]
Silymarin	Poloxamer 407, Tween 20, Tween 80, HPC, SDS, pluronic F127, PVP	Silymarin dispersi padat memiliki sifat hepatoprotektif terhadap tikus hepatotoksik dan sifat ini lebih unggul daripada silymarin disebabkan peningkatan kelarutan dan permeabilitas.	[36]

Teknik pengeringan beku juga dapat digunakan untuk mengendalikan ukuran dan distribusi partikel dalam sistem pembawa obat. Ukuran partikel yang seragam sangat penting dalam formulasi obat, terutama untuk obat yang sulit larut dalam air. Partikel yang lebih kecil dan seragam dapat meningkatkan luas permukaan, sehingga meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitas [37]. Metode *freeze drying* membantu mencegah pemisahan fase antara obat dan pembawa, menjaga campuran tetap homogen dan memastikan kinerja dispersi padat yang konsisten [38]. Penelitian tentang dispersi padat resveratrol yang dibuat melalui liofilisasi (*freeze drying*) menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam kelarutan, disolusi dan bioavailabilitas oral [31].

3.6. Sifat fisika kimia atenolol

Atenolol termasuk dalam kategori *beta-blocker* selektif (β_1 -adrenergic receptor antagonist). Mekanismenya adalah dengan memblokir reseptor beta-1 adrenergik di jantung. Reseptor β_1 biasanya diaktifkan oleh hormon epinefrin (adrenalin) dan norepinefrin (noradrenalin). Dengan memblokir reseptor ini, atenolol mengurangi efek stimulasi katekolamin pada jantung [39,40]. Penyerapan pada pemberian oral menghasilkan 50-60% bioavailabilitas sistemik, hal tersebut karena permeasi usus yang buruk [41].

Secara fisik, atenolol berupa serbuk putih atau hampir putih, tidak berbau, atau hampir tidak berbau dengan nilai pKa 9,6. Kelarutan dalam air atenolol senilai 26,5 mg/ml pada 37°C dan koefisien partisipasinya (oktanol : air) adalah 0,23 [42,43]. Karakteristik tersebut dapat mengganggu penyerapan karena kelarutan dan laju disolusi yang rendah, sehingga kecepatan obat melarut di dalam tubuh sangat mempengaruhi kecepatan absorpsinya dan bioavailabilitas. Bioavailabilitas obat yang rendah sering dibatasi oleh laju disolusi (yang dikendalikan oleh luas permukaan yang tersedia untuk disolusi). Semakin besar luas permukaan, maka kelarutan juga akan meningkat [2]. Dispersi padat merupakan salah satu desain formulasi untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi.

3.7. Hal-hal yang mempengaruhi kelarutan atenolol

Peningkatan kelarutan dan laju disolusi atenolol dapat dilakukan dengan pembentukan kompleks bersama siklodekstrin, yaitu pembentukan kompleks inklusi antara atenolol dan β -siklodekstrin. Siklodekstrin dapat membentuk kompleks dengan molekul obat, meningkatkan kelarutan dan stabilitasnya. Mikroenkapsulasi dengan penyalut seperti hidrokisipropil metil selulosa (HPMC) atau albumin juga dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan stabilitas atenolol. Metode ini melibatkan pembentukan partikel mikroskopis yang mengandung obat, yang dapat meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitasnya [44]. Penggunaan koformer yang tepat dalam sistem ko-amorf dapat meningkatkan kelarutan obat dengan membentuk campuran amorf yang homogen. Studi menunjukkan bahwa pemilihan jenis koformer dan metode preparasi yang tepat dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat yang memiliki kelarutan rendah [25].

3.8. Upaya meningkatkan bioavailabilitas atenolol

Beberapa studi dalam upaya meningkatkan bioavailabilitas atenolol melibatkan pembuatan formulasi ko-amorf, berdasarkan penggabungan atenolol dengan obat lain untuk membentuk campuran amorf, meningkatkan kelarutan dan laju disolusi, dan dapat meningkatkan bioavailabilitas [45]. Dispersi padat ko-amorf merupakan upaya menggabungkan atenolol dengan obat lain untuk membentuk campuran ko-amorf, misalnya campuran atenolol dan hidroklorotiazid ko-amorf yang menunjukkan peningkatan kelarutan dan penyerapan. Studi pada tikus menunjukkan peningkatan signifikan dalam bioavailabilitas hidroklorotiazid bila dikombinasikan dengan atenolol [46]. Studi yang lain tentang bioavailabilitas komparatif telah mengevaluasi formulasi atenolol yang berbeda dan dapat mengidentifikasi formulasi dengan profil bioavailabilitas yang baik. Studi lain juga berhasil melakukan pembuatan tablet larut cepat melalui teknologi dispersi padat. Formulasi ini bertujuan untuk meningkatkan

profil disolusi atenolol, yang berpotensi meningkatkan bioavailabilitas. Studi disolusi *in-vitro* dispersi padat telah menunjukkan hasil yang lebih baik [39].

3.9. Karakteristik dispersi padat atenolol

Pada beberapa penelitian diketahui bahwa karakteristik dispersi atenolol dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi. Dispersi padat atenolol dengan polimer hidrofilik seperti polivinilpirolidon (PVP) telah menunjukkan peningkatan kelarutan dan laju disolusi yang signifikan dibandingkan dengan atenolol murni. Hal ini disebabkan oleh perubahan bentuk kristalin atenolol menjadi bentuk amorf dalam matriks polimer yang lebih mudah larut [5]. Pengaruh bahan yang bersifat sangat higroskopis dan ketidakstabilan dalam penyimpanan dapat mempengaruhi kadar atenolol. Segregasi serbuk selama proses pembuatan juga dapat terjadi dan menyebabkan peningkatan variasi sampel saat diambil dari campuran [47]. Dispersi padat dapat membantu meningkatkan absorpsi obat yang sukar larut dalam air. Selain itu juga dapat meningkatkan kecepatan disolusi dengan mengubah bentuk obat menjadi amorf [5].

3.9.1. Karakterisasi menggunakan fourier transform infrared spectroscopy (FTIR)

Karakterisasi dispersi padat atenolol dilakukan untuk memahami adanya interaksi bahan obat dengan pembawanya. Metode karakterisasi yang digunakan dapat menilai aspek interaksi obat dengan pembawa, gerakan molekul, karakteristik polimorf, identifikasi amorf dan kristal [10,48].

Spektroskopi *infra red* (IR) mengukur vibrasi molekul dan dapat memberikan informasi tentang struktur kimia serta interaksi antara obat dan pembawa dalam dispersi padat [28]. Dalam penelitian yang mengembangkan dispersi padat atenolol menggunakan lipid, analisis IR dilakukan untuk melengkapi hasil analisis termal. Spektrum IR atenolol dan dispersi padatnya menunjukkan

adanya interaksi antara obat dan matriks lipid, yang dapat berimplikasi pada perubahan kristalinitas dan peningkatan kelarutan.

Analisis IR membantu dalam mengidentifikasi interaksi dengan menentukan adanya ikatan hidrogen atau interaksi lain antara atenolol dan pembawa. Selain itu, dapat menilai perubahan struktur sehingga dapat mendeteksi perubahan dalam pita serapan yang menggambarkan transisi dari bentuk kristal ke amorf, serta memastikan stabilitas kimia dengan memverifikasi bahwa tidak ada degradasi kimia selama proses pembuatan dispersi padat [56].

3.9.2. Analisis termal differential scanning calorimetry (DSC) dan differential thermal analysis (DTA)

Karakterisasi fisik dispersi padat atenolol menggunakan analisis termal seperti *differential scanning calorimetry* (DSC) dan *differential thermal analysis* (DTA) sangat penting untuk memahami perubahan sifat fisik dan kimia obat dalam formulasi tersebut. DSC pada atenolol menunjukkan puncak endotermik tajam pada suhu sekitar 154,7°C, yang sesuai dengan titik lebur atenolol. Dalam formulasi dispersi padat, puncak lebur atenolol seringkali tidak terdeteksi atau mengalami pergeseran suhu, menunjukkan perubahan dari bentuk kristalin menjadi amorf. Studi pada dispersi padat atenolol dengan β -siklodextrin menunjukkan perubahan pada termogram DSC, yang mengindikasikan peningkatan kelarutan dan perubahan sifat termal [49].

Analisis termal seperti DSC dan DTA membantu dalam menilai perubahan kristalinitas, yaitu perubahan atau hilangnya puncak lebur yang menunjukkan transisi dari bentuk kristalin menjadi amorf, sehingga terjadi peningkatan kelarutan obat. Analisis ini juga penting dalam memahami interaksi obat dan pembawa. Perubahan pada termogram DSC atau DTA dapat mengindikasikan interaksi antara atenolol dan pembawa dalam dispersi padat, yang mempengaruhi stabilitas dan efektivitas formulasi.

3.9.3. Morfologi permukaan dengan scanning electron microscopy (SEM)

Karakterisasi fisik dispersi padat atenolol menggunakan *Scanning electron microscopy* (SEM) bertujuan untuk menganalisis morfologi permukaan dan distribusi ukuran partikel dalam formulasi tersebut. SEM memberikan gambaran visual mengenai struktur permukaan sampel pada tingkat mikroskopis.

Pada sebuah studi menggunakan SEM, terlihat bahwa instrumen ini memungkinkan visualisasi morfologi permukaan atenolol murni dan dispersi padatnya. Atenolol murni biasanya muncul sebagai partikel kristal dengan bentuk berbeda. Sebaliknya, dispersi padat sering menunjukkan perubahan morfologi, seperti partikel amorf atau berbentuk tidak beraturan, yang menunjukkan perubahan keadaan fisik obat. Penelitian pada tablet atenolol yang larut cepat menggunakan dispersi padat dengan poloxamer 407 dan poloxamer 188 menunjukkan bahwa partikel obat tersebar secara merata dan muncul dalam bentuk yang hampir amorf [39]. Pada penelitian yang lain SEM dapat menunjukkan perubahan kristalinitas dengan mengungkap ada tidaknya struktur kristal pada permukaan dispersi. Pengurangan atau tidak adanya struktur kristal menunjukkan transisi ke keadaan amorf, yang sering dikaitkan dengan peningkatan kelarutan dan laju disolusi.

Analisis SEM dalam karakterisasi dispersi padat memberikan informasi penting mengenai morfologi permukaan, dengan memahami perubahan bentuk dan tekstur permukaan yang dapat mempengaruhi laju disolusi dan bioavailabilitas obat. Distribusi ukuran partikel dapat menilai keseragaman ukuran partikel yang berhubungan dengan konsistensi dosis dan efektivitas terapeutik. Serta perubahan fasa dapat mengidentifikasi transisi dari bentuk kristalin menjadi amorf, yang menggambarkan kelarutan obat [50].

3.9.4. Karakterisasi kristalinitas menggunakan powder x-ray diffraction (PXRD)

Karakterisasi dispersi padat atenolol menggunakan powder x-ray diffraction (PXRD) bertujuan

untuk menganalisis perubahan struktur kristal dari obat dalam formulasi. PXRD memungkinkan identifikasi perubahan dalam pola difraksi sinar-X, yang mencerminkan tingkat kristalinitas dan interaksi antara atenolol dan matriks pembawa.

Pada penelitian didapatkan bahwa PXRD digunakan untuk menilai tingkat kristalinitas atenolol dalam dispersi padat. Perubahan intensitas dan posisi puncak difraksi sinar-X dapat menunjukkan transisi dari bentuk kristalin menjadi amorf. Dalam studi mengenai kompleks inklusi atenolol- β -siklodekstrin, analisis PXRD menunjukkan penurunan intensitas puncak pada kompleks inklusi, mengindikasikan perubahan kisi-kisi kristal atenolol setelah pembentukan kompleks inklusi [47]. Perubahan pola difraksi sinar-X, juga dapat mengindikasikan interaksi antara atenolol dan matriks pembawa dalam dispersi padat. Dalam studi mengenai sistem dispersi padat meloksikam dengan matriks PEG 6000 dan polivinilpirolidon (PVP), analisis PXRD menunjukkan perubahan pola difraksi, yang menunjukkan interaksi antara obat dan pembawa [51].

4. Kesimpulan

Atenolol adalah obat β 1-*adrenoblocker* selektif yang memiliki kelarutan dan permeabilitas yang rendah. Peningkatan kelarutan dan laju disolusi atenolol dapat dilakukan melalui pembentukan dispersi padat dengan pembawa yang sesuai, salah satunya menggunakan metode *freeze drying*. Dispersi padat yang terbentuk kemudian dikarakterisasi untuk memperoleh karakteristik morfologi, identifikasi gugus fungsi, sifat kristalinitas dan karakteristik termal. Pada penelitian yang telah dilakukan dapat ditunjukkan bahwa pembuatan dispersi padat mampu meningkatkan kelarutan dan laju disolusi atenolol secara signifikan.

Daftar pustaka

1. Phyto LEM, Gerber C, Song Y, Leggett C, Ritchie U,

- Turner S, et al. A new LC-MS/MS bioanalytical method for atenolol in human plasma and milk. *Bioanalysis* 2017;9(7):517–30.
- Chen X, Slättengren T, Lange ECM, Smith DE, Hammarlund-Udenaes M. Revisiting atenolol as a low passive permeability marker. *Fluids Barriers CNS*. 2017;14(1):1–14.
 - Ramkanth S, Chetty CM, Sudhakar Y, Thiruvengadarajan VS, Anitha P, Gopinath C. Development, characterization & invivo evaluation of proniosomal based transdermal delivery system of atenolol. *Futur J Pharm Sci*. 2018;4(1):80–7.
 - Irwanto MF. Peningkatan kelarutan dan kecepatan disolusi obat dengan metode dispersi padat untuk meningkatkan bioavailabilitas obat: Review artikel. *J Ris Sains dan Kesehat Indones*. 2025;2(1):11–20.
 - Trianggani DF, Sulistyaningsih. Artikel tinjauan: Dispersi padat. *Farmaka*. 2018;16(1):93–102.
 - Pawar RH, Bidagar NN, Gavhane YN, Charde MS. Solid dispersion techniques improve solubility of poorly water-soluble drug: A review. *Int J Pharm Pharm Res*. 2021;(3).
 - Aprilianti HD, Umar S, Zaini E. Pengaruh penyediaan dispersi padat atorvastatin kalsium-polivinilpirolidon K-30 (PVP -30). *J Farm Higea*. 2024;16(1):43–52.
 - Maddukuri S, GV R. Study of enhancement of bioavailability of azithromycin dihydrate. *Int J Curr Adv Res*. 2019;8(04):18476–81.
 - Alkautsar M, Deanissa R, Zahira L, Kartika Sari A. Peningkatan laju disolusi bahan aktif farmasi dalam sistem dispersi padat. *Camellia Clin Pharm Anal Pharm Community J*. 2022;1(1):1–7.
 - Zaini EZEGUS. A review: Solubility enhancement method by solid dispersion review. *J Pharm Sci*. 2023;6(1):1880–7.
 - Sanklecha VM. A systematic review on solid dispersion: Enhancing the solubility of poorly soluble drug. *Austin J Nanomedicine Nanotechnol*. 2020;8(1):1059.
 - Shejul MB, Godge RK, Kakad SB, Siddheshwar SS, Mahesh BSM. Solid dispersion as strategy to improve the solubility of poorly water soluble drugs and their utilization and consideration during formulation development. *J Drug Deliv Ther*. 2019;9:874–80.
 - Yadav B, Tanwar YS. Applications of solid dispersions. *J Chem Pharm Res*. 2015;7(2):965–78.
 - Guntaka, Purnachandra R, Lankalapalli S. Solid dispersion - a novel approach for bioavailability enhancement of poorly water-soluble drugs in solid oral dosage forms. *Asian J Pharm Clin Res*. 2019;12(2):17–26.
 - Salma UK. Review artikel: Peningkatan kelarutan atorvastatin dengan berbagai metode dispersi padat. *J Ilm Farm Farmasyifa*. 2021;4(1):6–16.
 - Ramadhana AF, Chaerunisa AY, Sopyan I. Dispersi padat sebagai metode peningkatan kelarutan bahan obat dalam tablet: Formulasi dan karakteristik. *Farmaka*. 2020;18(1):1–15.
 - Yenti, R. et all. Pembuatan sistem dispersi padat asam mefenamat menggunakan PVA sebagai pembawa dengan metode penguapan pelarut. *Pros Semin Kesehat Perintis*. 2021;4(2):37–43.
 - Jain A, Jain C, Gautam P, Yadav V, Bharti A, Yadav A, et al. Solid dispersion-method of enhancement of dissolution rate and increase bioavailability. 2024;14:26–31.
 - Seftian M, Laksitorini MD, Nanda T, Sulaiman S. Penggunaan surfaktan pada sistem dispersi padat terner: Manfaat dan risiko. *Maj Farm*. 2023;19(4):2023.
 - Tekade AR, Yadav JN. A review on solid dispersion and carriers used therein for solubility enhancement of poorly water soluble drugs. *Adv Pharm Bull*. 2020;10(3):359–69.
 - Kumar B. Solid dispersion-a review. *A Rev Pharma-Tutor*. 2017;5(2):24-29.
 - Singh S, Baghel RS, Yadav L. A review on solid dispersions. *Int J Biol Pharm Allied Sci*. 2021;10(3):1078–95.
 - Snehal S, Badadare, Lokhande SRV. Overview on of solid dispersion technology. *WJPLS*. 2019;5(11):84–9.
 - Pardeshi SR, Deshmukh NS, Telange DR, Nangare SN, Sonar YY, Lakade SH, et al. Process development and quality attributes for the freeze-drying process in pharmaceuticals, biopharmaceuticals and nanomedicine delivery: A state-of-the-art

- review. *Futur J Pharm Sci.* 2023;9(1).
25. Fitriani L, Haqi A, Zaini E. Preparation and characterization of solid dispersion freeze-dried efavirenz - polyvinylpyrrolidone K-30. *J Adv Pharm Technol Res.* 2016;7(3):105–9.
 26. Nikam V, Somwanshi S, Kashid V, Kotade K, Shete S, Patil K. Enhanced solubility and dissolution rate of aceclofenac using freeze drying technique. *Int J Drug Deliv Technol.* 2023;13(4):1370–7.
 27. Upadhye SS, Diwate SS, Thorat YS, Jadhav AT. Formulation and characterization of solid dispersions of bicalutamide by freeze drying. *International Journal of Creative Research Thoughts* 2024;12(5):682–8.
 28. Xu WJ, Xie HJ, Cao QR, Shi LL, Cao Y, Zhu XY, et al. Enhanced dissolution and oral bioavailability of valsartan solid dispersions prepared by a freeze-drying technique using hydrophilic polymers. *Drug Deliv.* 2016;23(1):41–8.
 29. Bhadane S, Patil DD, Chatap VK, Patil SP, Zawar LR. Indian Journal of Novel Drug Delivery. *Indian J Nov Drug Deliv.* 2019;11(4):220–8.
 30. Almeida H, Teixeira N, Sarmento B, Vasconcelos T. Freeze-drying cycle optimization of an amorphous solid dispersion of resveratrol. *Eur J Pharm Sci.* 2024;200(July).
 31. Almeida H, Ferreira B, Fernandes-Lopes C, Araújo F, Bonifácio MJ, Vasconcelos T, et al. Third-generation solid dispersion through lyophilization enhanced oral bioavailability of resveratrol. *ACS Pharmacol Transl Sci.* 2024;7(3):888–98.
 32. Noviza D, Fitriani L, Fauzi RZ. Dispersi asam usnat dengan teknik freeze drying menggunakan poloxamer 188 sebagai polimer. *J Sains Farm Klin.* 2018;5(1):41–8.
 33. Adebisi AO, Kaialy W, Hussain T, Al-Hamidi H, Nokhodchi A, Conway BR, et al. Freeze-dried crystalline dispersions: Solid-state, triboelectrification and simultaneous dissolution improvements. *J Drug Deliv Sci Technol.* 2021;61.
 34. Park SH, Song IS, Choi MK. Preparation and characterization of quercetin-loaded solid dispersion by solvent evaporation and freeze-drying method. *Mass Spectrom Lett.* 2016;7(3):79–83.
 35. Umar S, Usman H, Salsabila H, Zaini E. Solid dispersion of tenoxicam – hpmc by freeze-drying: Solid state properties, dissolution study, and analgesic activity in mice. *Open Access Maced J Med Sci.* 2022;10(A):800–6.
 36. Song IS, Nam SJ, Jeon JH, Park SJ, Choi MK. Enhanced bioavailability and efficacy of silymarin solid dispersion in rats with acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Pharmaceutics.* 2021;13(5).
 37. Danaei M, Dehghankhold M, Ataei S, Hasanzadeh Davarani F, Javanmard R, Dokhani A, et al. Impact of particle size and polydispersity index on the clinical applications of lipidic nanocarrier systems. *Pharmaceutics.* 2018;10(2):1–17.
 38. Padilla AM, Ivanisevic I, Yang Y, Engers D, Bogner RH, Pikal MJ. The study of phase separation in amorphous freeze-dried systems. part I: Raman mapping and computational analysis of XRPD data in model polymer systems. *J Pharm Sci.* 2011;100(1):206–22.
 39. Harshavardhan RS, Professor A. Development of fast dissolving tablets of atenolol using solid dispersion technology. *J Posit Sch Psychol.* 2022; 2022(4):10428–42.
 40. Jalindar GP, Saumya D, Daulat KG. Studies in dissolution enhancement of atenolol using Hp- B Cd. *Int Res J Pharm.* 2016;(July):142–7.
 41. Ripley TL, Saseen JJ. β -blockers: A review of their pharmacological and physiological diversity in hypertension. *Ann Pharmacother.* 2014;48(6):723–33.
 42. Salam B, Yousif E, Al-Mashhadani MH. Article review: Atenolol importance as a medication and in industry. *J Univ Anbar Pure Sci.* 2022;14(2):47–50.
 43. Hamidi S, Jouyban A. Solubility of atenolol in ethanol + water mixtures at various temperatures. *J Serbian Chem Soc.* 2015;80(5):695–704.
 44. Neswita E, Tanjung FA, Novita CE, Putra A, Sinaga F, Samin B. Mikroenkapsulasi atenolol dengan penyalut hidroksipropil metilselulosa (HPMC) menggunakan metode emulsifikasi penguapan pelarut. *Jurnal Prima Medika Sains.* 2000;4(1):21–6.
 45. Song J, Bao R, Lin M, Li W, Zhao P, Liu X, et al. Investigation of the dissolution rate and oral bioavailability of atenolol-irbesartan co-amorphous systems. *Int J Pharm.* 2024;665:

- 124704.
46. Karagianni A, Kachrimanis K, Nikolakakis I. Co-amorphous solid dispersions for solubility and absorption improvement of drugs: Composition, preparation, characterization and formulations for oral delivery. *Pharmaceutics*. 2018;10(3).
47. Parfati N, Rani KC, Charles N, Geovanny V, Pradnya DP. Formulasi orally disintegrating tablet atenolol- β -siklodekstrin sodium starch glycolate. *MPI (Media Pharmaceutica Indonesiana)*. 2018;1(4): 197–203.
48. Ma X, Williams RO. Characterization of amorphous solid dispersions: An update. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2019;50:113–24.
49. Madaan S, Gupta AK, Sardana V, College BSA, Faridabad A. Improvement in taste and solubility of atenolol by solid dispersion system. *Pharma J*. 2012;1(8):43–9.
50. Fadhila M, Makmur I, Viona SA, Sari YN, Wahyuni S. Karakterisasi sifat fisikokimia dispersi padat celecoxib-PEG 4000 dengan perbandingan tiga formula menggunakan metode co-grinding. *J Farm Higea*. 2022;14(1):20.
51. Ainun NY, Nailufa Y, Nurlita RD, Widjaja B, Wilujeng FDM. Karakterisasi dispersi padat meloksikam dengan matriks campuran PEG 6000 dan poloxamer 188 yang dibuat menggunakan metode