

Review Shella

by Shella Widiyastuti

Submission date: 26-Jun-2019 12:51PM (UTC+0700)

Submission ID: 1147155959

File name: 260110160042_Shella_Widiyastuti_Review_Jurnal_RP3_final.docx (44.55K)

Word count: 3983

Character count: 24112

**REVIEW ARTIKEL : PENINGKATAN KELARUTAN BERBAGAI ZAT AKTIF
DENGAN KOLLIDON VA64**

Shella Widiyastuti, Rimadani Pratiwi

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung Sumedang Km. 21 Jatinangor 45363 Telp. 022 7996200, Fax 022 7796200

Email : shellawidiyastuti97@gmail.com

Abstrak

Kollidon VA64 merupakan polimer hidrofilik yang dapat meningkatkan kelarutan zat aktif. Peran Kollidon VA64 sering sekali digunakan dalam sistem dispersi padat sebagai pembawa yang dapat menstabilkan bentuk amorf zat aktif sehingga kelarutannya dapat meningkat. Beberapa zat aktif yang dapat ditingkatkan kelarutannya dengan menggunakan polimer Kollidon VA64 menurut beberapa penelitian yang telah dilakukan yaitu golongan NSAID (*Nonsteroidal Anti-Inflammatory*), CCB (*Calcium Channel Blocker*), antikonvulsan, antimalaria, protease inhibitor, antivirus, penghambat absorpsi kolesterol, penghambat xanthine-oxidase, antagonis reseptor H₂, sulfonilurea, hemat kalium, anti skizofrenia, antiplatelet, antijamur, antihelminik, antagonis reseptor endothelin, dan obat hepatitis. Hasil *review* menunjukkan kelarutan dan pelepasan obat dari golongan tersebut lebih cepat dibandingkan dengan obat murni tanpa polimer.

Kata Kunci : Kollidon VA64, Kelarutan, Dispersi padat.

Abstract

Kollidon VA64 is a hydrophilic polymer that can increase the solubility of active substances. The role of VA64 Kollidon is often used in solid dispersion systems as a carrier that can stabilize the amorphous form of the active substance so that its solubility can increase. Some of the active substance can be increased solubility using Kollidon VA64 polymer according to several studies that have been carried out are groups of NSAIDs (*Nonsteroidal Anti-Inflammatory*), CCB (*Calcium Channel Blockers*), anticonvulsants, antimalarials, protease inhibitors, antiviral, cholesterol absorption inhibitors, xanthine inhibitors-oxidase, H₂ receptor antagonist, sulfonilurea, potassium sparing, anti-schizophrenia, antiplatelet, antifungal, antihelminic, endothelin receptor antagonists, and hepatitis drugs. The review

results show that the solubility and release of the drugs from these groups is faster than pure drugs without polymers.

Keywords: *Kollidon VA64, Solubility, Solid Dispersion.*

Pendahuluan

Salah satu sifat fisikokimia yang penting dari suatu obat yaitu kelarutan, terutama kelarutan dalam air. Obat harus memiliki kelarutan dalam air untuk keberhasilan terapi (Chaturvedi & Verma, 2012). Kelarutan atau disolusi obat merupakan faktor yang penting dalam menentukan tingkat penyerapan obat setelah pemberian secara oral. Kelarutan obat yang rendah dapat mempengaruhi bioavailabilitas (ketersediaan hayati) obat tersebut. Oleh karena itu, diperlukan formulasi obat yang kelarutannya rendah menjadi bentuk yang lebih larut setelah pemberian (Ajay *et al.*, 2012).

Menurut Sistem Klasifikasi Biofarmasi (BCS / *Biopharmaceutics Classification System*), obat diklasifikasikan menjadi empat kategori tergantung pada parameter kelarutan dan permeabilitasnya. Kelas I yaitu kelarutan tinggi dan permeabilitas tinggi, kelas II kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi, kelas III kelarutan tinggi dan permeabilitas rendah, serta kelas IV kelarutan rendah dan permeabilitas rendah (Babu & Nangia, 2011).

Berbagai teknik seperti *spray drying, solvent evaporation*, pembentukan nanokristal, kompleksasi, dan mikronisasi API (*Active Pharmaceutical Ingredient*) telah banyak digunakan dalam industri farmasi untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat tersebut. Penambahan polimerpun dapat meningkatkan kelarutan karena sifat polimer yang mudah larut (Maddineni *et al.*, 2014).

Polimer yang dapat meningkatkan kelarutan zat aktif contohnya yaitu Kollidon VA64. Kollidon VA64 adalah *vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer* yang larut dalam air dan alkohol. Kollidon VA64 dapat membantu menstabilkan bahan aktif dalam bentuk amorf, sehingga kelarutan dapat ditingkatkan. Aplikasi utama Kollidon VA64 yaitu *soluble binder* untuk granulasi, *dry-binder* dalam teknologi kempa langsung, *film-forming agent* dalam *sprays*, sebagai *pore-former* dalam *coating, taste-masking applications*, serta pelarut dalam proses HME (*Hot Melt Extrusion*) (Mehatha *et al.*, 2014).

Dari informasi di atas, polimer Kollidon VA64 dapat meningkatkan kelarutan zat aktif dengan menstabilkan zat aktif dalam bentuk amorf. Dengan

demikian, *review* artikel ini akan mengulas mengenai zat aktif yang kelarutannya dapat ditingkatkan dengan menggunakan polimer Kollidon VA64.

¹ Metode

Proses *review* artikel ini dilakukan dengan cara pencarian di internet pada *google scholar* dengan kata kunci “*Kollidon VA64 for increase solubility*” dan “*Solid dispersion with Kollidon VA64*”. ²² Sumber data primer yang diperoleh yaitu jurnal

nasional dan ¹ internasional. Jurnal-jurnal tersebut kemudian diskriming dengan kriteria inklusi yaitu jurnal yang diterbitkan selama 10 tahun terakhir.

Hasil

Hasil telaah dari sumber data *review* beberapa jurnal, diperoleh berbagai macam zat aktif yang dapat ditingkatkan kelarutannya dengan menggunakan polimer Kollidon VA64 yang ditunjukkan pada Tabel 1.

Tabel 1 Zat Aktif yang dapat Ditingkatkan Kelarutannya Menggunakan Polimer Kollidon VA64

No.	Nama Zat Aktif	Perbandingan		Keterangan
		Zat Aktif : Kollidon VA64		
1	Ezetimibe	1 : 2		Hasil uji disolusi dispersi padat Ezetimibe-Kollidon VA64 setelah 90 menit dengan banyaknya obat yang dilepaskan yaitu perbandingan obat : Kollidon VA64 1:2 (91,63%), 1:3 (95,32%), dan 1:4 (98,56%) lebih baik dibandingkan dengan Ezetimibe murni yaitu 23,82% (Mehatha <i>et al.</i> , 2014).
		1 : 3		
		1 : 4		

2	Nimodipine	15 : 85	Nimodipine yang dibentuk dispersi padat dengan teknik <i>hot melt extrusion</i> dengan Kollidon VA64 sebagai pembawa yang meningkatkan kelarutan Nimodipine (Jijun <i>et al.</i> , 2011).
3	Carbamazepine	1 : 1,25 1 : 0,625 1 : 0,31	Persen obat yang dilepaskan setelah 6 jam, yaitu pada perbandingan obat : Kollidon VA64 1:1,25 ($90 \pm 2,6\%$), 1:0,625 ($59 \pm 4,7\%$), dan 1:0,31 ($43 \pm 4,1\%$) (Ullah <i>et al.</i> , 2015).
4	Clonazepam	50 : 500 50 : 400 50 : 300 50 : 200 50 : 0	Formulasi yang mengandung peningkatan jumlah Kollidon VA64 dapat meningkatkan pelepasan Clonazepam, hasil disolusi selama 60 menit dengan perbandingan obat : Kollidon (50:500) lebih baik dibandingkan perbandingan yang lainnya yaitu banyaknya obat yang dilepaskan sekitar 40%, sedangkan hasil disolusi Clonazepam murni yaitu sekitar 5% (Minhaz <i>et al.</i> , 2012).
5	Allopurinol	1 : 3	Hasil uji disolusi dispersi

	1 : 5 1 : 7	padat Allopurinol-Kollidon VA64 setelah 60 menit dengan banyaknya obat yang dilepaskan yaitu perbandingan obat : Kollidon VA64 (1:3) 55,33%, (1:5) 56,83%, dan (1:7) 59,81% (Runa <i>et al.</i> , 2013).
6 Famotidine	1 : 1 1 : 3 1 : 5	Sistem dispersi padat Famotidine dengan Kollidon VA64 yang disiapkan dengan rasio 1 : 1, 1 : 3, dan 1 : 5 telah menunjukkan peningkatan kelarutan dengan hasil 2.8984 ± 0.0203 (mg/ml), 4.5871 ± 0.0913 (mg/ml), 4.6952 ± 0.0513 (mg/ml) dibandingkan Famotidine murni $1,4111 \pm 0.0416$ (mg / ml) (Payghan <i>et al.</i> , 2015).
7 Gliclazide	1 : 1	Sistem dispersi padat Gliclazide dengan Kollidon VA64 dan <i>plasticizer</i> PEG4000 ketika dilakukan uji kelarutan hasilnya meningkat yaitu 37.77 ± 0.96 (μ g/ml) dibandingkan dengan Gliclazide murni yaitu $16.51 \pm 0,26$ (μ g/ml) (More & Sontakke, 2013).

8	Albendazole	20 : 80	Sistem dispersi padat Albendazole dengan Kollidon VA64 dapat meningkatkan kelarutan Albendazole 5,6 kali lipat dibandingkan dengan kelarutan Albendazole murni (Surasang <i>et al.</i> , 2017).
9	Bifendate	10 : 90	Sistem dispersi padat Bifendate dengan Kollidon VA64 ketika dilakukan uji disolusi larut dengan cepat lebih dari 95% dalam 30 menit dan bioavailabilitas relatifnya yaitu 145,0 ± 35,2% (Feng <i>et al.</i> , 2012).
10	Artemether (Artemisin)	1 : 1 1 : 2 1 : 3	Perbandingan obat : Kollidon VA64 1 : 3 merupakan hasil yang optimal ketika dilakukan uji disolusi dengan hasil pelepasan obat dispersi padat Artemether 40,58% dibandingkan dengan Artemether murni yaitu 20,77% selama 60 menit (Pawar <i>et al.</i> , 2015).
11	Nisoldipine	1 : 1 1 : 3 1 : 7 1 : 10	Disolusi Nisoldipine meningkat secara paralel dengan polimer Kollidon VA64, dan 100% disolusi

	1: 15	obat tercapai ketika rasio obat dan Kollidon VA64 1:10 (Fu <i>et al.</i> , 2016).
12 Diflunsial	20 : 80	Disolusi Diflunsial murni sangat lambat yaitu hanya sekitar 20% obat dilepaskan setelah 120 menit, tetapi disolusi dispersi padat Diflunsial-Kollidon VA64 yaitu sekitar 20% obat dilepaskan setelah 10 menit (Guo <i>et al.</i> , 2013).
13 Spironolakton	1 : 5 1 : 10 1 : 15 1 : 20	Hasil uji disolusi dispersi padat Spironolakton dengan Kollidon VA64 selama 60 menit dengan perbandingan obat : Kollidon (1:20) lebih baik dibandingkan perbandingan yang lainnya yaitu 100% banyaknya telah dilepaskan, sedangkan hasil disolusi Spironolakton murni yaitu sekitar 50% (Islam <i>et al.</i> , 2012).
14 Ritonavir	1 : 1 1 : 2 1 : 3 1 : 4 1 : 5 1 : 6	Hasil uji disolusi dispersi padat Ritonavir dengan Kollidon VA64 setelah 60 menit dengan banyaknya obat yang dilepaskan yaitu perbandingan obat :

		Kollidon VA (1:1) 34,37%, (1:2) 50,42%, (1:3) 63,61%, (1:4) 100,29%, (1:5) 89,52%, dan (1:5) 71,21% dibandingkan dengan Ritonavir murni yaitu 8,812% (Karva <i>et al.</i> , 2015).	
15	Acyclovir	1 : 4	Hasil uji disolusi dispersi padat Acyclovir dengan Kollidon VA64 setelah 60 menit dengan banyaknya obat yang dilepaskan yaitu 77,45 ± 1,54%, hasil tersebut lebih baik dibandingkan dengan Acyclovir murni yaitu 53,03 ± 1,21% (Supriya <i>et al.</i> , 2015).
16	Lopinavir	1 : 1 1 : 2	Hasil uji disolusi dispersi padat Lopinavir dengan Kollidon VA64 setelah 45 menit dengan banyaknya obat yang dilepaskan yaitu perbandingan obat : Kollidon VA64 (1:1) 79,88%, (1:2) 84,45% dibandingkan Lopinavir murni yaitu 48,94% (Anumolu <i>et al.</i> , 2018).
17	Ziprasidone	1 : 2	Studi disolusi <i>in vitro</i> dispersi padat Ziprasidone dengan Kollidon VA64,

			diperoleh hasil 92,05% obat dilepaskan dalam 20 menit, hasil tersebut lebih baik dibandingkan dengan Ziprasidone murni yaitu sekitar 30% (Mogal & Derle, 2017).
18	Lumefantrine	1 : 3	Hasil uji disolusi microcomplex Lumefantrine yaitu pelepasan Lumefantrine 91,16 ± 2,21% yang terkontrol selama 24 jam (Shende <i>et al.</i> , 2016).
19	Cilostazol	1 : 1	Saat dilakukan uji disolusi, jumlah kumulatif Cilostazol yang dilepaskan dengan metode HMG (<i>Hot Melt Granulation</i>) yaitu 15,96%, 16,81%, dan 14,92% dan dengan metode TAG (<i>Thermal Adhesion Granulation</i>) yaitu 16,07%, 16,43%, dan 15,18%, sedangkan Cilostazol murni jumlah kumulatif Cilostazol yang dilepaskan hanya 13,82% dan 14,23% pada 24 jam (Chen <i>et al.</i> , 2014).
20	Rilpivirine	1 : 5	Hasil uji disolusi dispersi padat Rilpivirine dengan Kollidon VA64 setelah 60

		<p>menit dengan banyaknya obat yang dilepaskan yaitu $97,1 \pm 0,5$, hasil tersebut lebih baik dibandingkan dengan Rilpivirine murni yaitu $54,2 \pm 1,9$</p> <p>(Kommavarapu <i>et al.</i>, 2015)</p>
21	<p>Parasetamol</p> <p>30 : 70</p> <p>40 : 60</p> <p>50 : 50</p>	<p>Hasil uji disolusi dispersi padat Parasetamol dengan Kollidon VA64 setelah 1 menit dengan banyaknya obat yang dilepaskan yaitu perbandingan obat : Kollidon VA (30:70) 5%, (40:60) 6%, dan (50:50) 7%</p> <p>(Maniruzzaman <i>et al.</i>, 2012).</p>
22	<p>Indometasin</p> <p>2 : 8</p>	<p>Hasil uji disolusi padat Indometasin dengan Kollidon VA64 yaitu banyaknya obat yang dilepaskan tiap jamnya sekitar 66,91%</p> <p>(Xia <i>et al.</i>, 2017).</p>
23	<p>Flurbiprofen</p> <p>50 : 50</p> <p>33,3 : 66,7</p> <p>25 : 75</p> <p>20 : 80</p> <p>16,7 : 83,3</p>	<p>Persentase pelepasan obat kumulatif dispersi padat Flurbiprofen dengan perbandingan Flurbiprofen : Kollidon VA64 (50 : 50) 40,18%, (33,3 : 66,7) 58,12%, (25 : 75) 71,89%,</p>

			(20 : 80) 90,71%, (16,7 : 83,3) 94,18% dibandingkan dengan Flurbiprofen murni hanya 16,72% selama 60 menit (Cheng <i>et al.</i> , 2017).
24	Voriconazolee	1 : 3 1 : 6	Persentase pelepasan obat kumulatif dispersi padat Voriconazolee dengan perbandingan Voriconazolee : Kollidon VA64 (1 : 3) 98,32%, (1 : 6) 93,37% lebih baik dibandingkan dengan Voriconazolee murni yaitu 58,5% (Kanase <i>et al.</i> , 2014).
25	Bosentan	1 : 1 1 : 2 1 : 3 1 : 4	Persentase pelepasan obat dispersi padat Bosentan dengan perbandingan Bosentan : Kollidon VA64 (1 : 1) 35,14%, (1 : 2) 50,81%, (1 : 3) 48,6%, (1 : 4) 38,1% selama 60 menit (Harish <i>et al.</i> , 2017).

Pembahasan

²⁰ Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia yang penting dari suatu obat karena kelarutan penentu keberhasilan dalam terapi. Banyak sekali obat yang kelarutan dalam airnya rendah, sehingga

harus ditingkatkan kelarutannya. Salah satu cara untuk meningkatkan kelarutan yaitu dengan sistem dispersi padat, karena dispersi padat mampu mengubah bentuk zat aktif dari kristal menjadi amorf yang lebih larut. Namun dalam pembuatan dispersi padat dibutuhkan pembawa /

carrier seperti polimer. Salah satu contoh polimer yaitu Kollidon VA64.

Kollidon VA64 (*vinylpyrrolidone-vinyl acetate copolymer*) adalah polimer yang larut dalam air dan alkohol. Kollidon VA64 dapat membantu menstabilkan bahan aktif dalam bentuk amorf, sehingga kelarutan dapat ditingkatkan. Kollidon VA64 cukup banyak digunakan untuk meningkatkan kelarutan berbagai macam zat aktif, terutama perannya dalam sistem dispersi padat suatu zat aktif. Kollidon VA64 sebagai pembawa dalam dispersi padat dapat menjaga obat dalam bentuk amorf karena viskositas yang lebih tinggi dan interaksi antara obat dan polimer seperti ikatan hidrogen.

Golongan NSAID / *Nonsteroidal Anti-Inflammatory* seperti Parasetamol, Indometasin, Flurbiprofen, dan Diflunisal merupakan obat yang paling banyak diresepkan untuk pengobatan berbagai gangguan inflamasi termasuk rheumatoid arthritis, efek antipiretik, analgesik, dan antiinflamasi. Namun kelarutan obat tersebut dalam air rendah, sehingga dapat mengganggu keberhasilan terapi. Menurut penelitian (Maniruzzaman *et al.*, 2012) Parasetamol ditingkatkan kelarutan dan laju disolusinya dengan cara dibentuk dispersi padat dengan polimer salah satunya yaitu Kollidon VA64. Hasil dari uji disolusi dispersi padat Parasetamol

dengan perbandingan obat : Kollidon VA 64 (50:50) lebih baik dibandingkan dengan perbandingan (30:70) dan (40:60) yaitu banyaknya obat yang dilepaskan setelah 1 menit adalah 7%. Selain itu, terdapat Indometasin yang termasuk ke dalam BCS kelas II, sehingga kelarutan dan laju disolusinya pun harus ditingkatkan. Kemudian hasil dispersi padat Indometasin-Kollidon VA64 ketika dilakukan uji disolusi dengan banyaknya obat yang dilepaskan tiap jamnya yaitu sekitar 66,91% (Xia *et al.*, 2017). Selanjutnya yaitu Flurbiprofen, menurut penelitian (Cheng *et al.*, 2017) dispersi padat Flurbiprofen dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan obat yang tidak larut dan mengontrol pelepasan obat pada tingkat yang konstan. Hasil dari uji disolusi dengan persentase pelepasan obat kumulatif Flurbiprofen murni yaitu 16,72% selama 60 menit. Sedangkan hasil uji disolusi dispersi padat Flurbiprofen dengan Kollidon VA64 pada saat rasio Flurbiprofen menurun dari 50% menjadi 20%, laju disolusi Flurbiprofen meningkat secara signifikan selama 60 menit. Hal ini mungkin karena Flurbiprofen lebih merata di Kollidon VA64 dengan peningkatan jumlah KollidonVA64. Namun, ketika rasio Flurbiprofen menurun dari 20% menjadi 16,7%, laju disolusi Flurbiprofen hampir tidak lagi dipercepat. Hal ini menunjukkan bahwa hampir semua

Flurbiprofen tersebar di Kollidon VA64 dengan keadaan amorf, dan tidak ada pengaruh yang signifikan dengan peningkatan Kollidon VA64. Oleh karena itu, rasio Flurbiprofen : Kollidon VA64 (20 : 80) dipilih sebagai formulasi optimal. Kemudian Diflunsial, menurut penelitian (Guo *et al.*, 2013) disolusi Diflunsial dari dispersi padat amorf secara signifikan meningkat dibandingkan obat murni dengan bentuk. Teknik ini didasarkan pada interaksi obat-polimer untuk menyiapkan dispersi padat amorf yang stabil secara kimiawi oleh HME (*Hot Melt Extrusion*) untuk pengembangan obat yang peka terhadap panas. Salah satu polimer yang digunakan yaitu Kollidon VA64. Hasil dari penelitian tersebut yaitu disolusi Diflunsial murni sangat lambat yaitu hanya sekitar 20% obat dilepaskan setelah 120 menit, tetapi disolusi dispersi padat Diflunsial-Kollidon VA64 yaitu sekitar 20% obat dilepaskan setelah 10 menit.

Polimer Kollidon VA64 juga dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat golongan CCB / *Calcium Channel Blocker* seperti Nimodipine dan Nisoldipine. Menurut penelitian (Jijun *et al.*, 2011) Nimodipine yang dibentuk dispersi padat dengan teknik *hot melt extrusion* dengan Kollidon VA 64 sebagai pembawa dapat meningkatkan kelarutan Nimodipine karena ketika terdapat

pembawa maka Nimodipine dalam keadaan amorf. Selanjutnya yaitu Nisoldipine banyak digunakan secara klinis sebagai *antihypertensive agent*, namun bioavailabilitas oral dan efek terapeutiknya terhambat oleh kelarutannya dalam air. Menurut penelitian (Fu *et al.*, 2011) Nisoldipine dibentuk dispersi padat dengan polimer Kollidon VA64 untuk meningkatkan atau menyeimbangkan dengan laju disolusi dan penyerapan oralnya. Hasil disolusi dispersi padat Nisoldipine meningkat secara paralel dan 100% disolusi obat tercapai ketika rasio obat dan Kollidon VA64 1:10.

Golongan antikonvulsan seperti Carbamazepine dan Clonazepam pun ditingkatkan kelarutannya dengan sistem dispersi padat menggunakan polimer Kollidon VA64 sebagai pembawa. Menurut penelitian (Ullah *et al.*, 2015) Carbamazepine pun terjadi peningkatan lebih dari dua kali lipat dalam tingkat pelepasan obat dari tablet Kollidon VA64, hal ini menggambarkan bahwa Kollidon VA64 adalah pelarut yang baik untuk Carbamazepine dan secara efektif dapat digunakan untuk meningkatkan ketersediaan hayati obat dalam formulasi tablet. Kemudian dalam penelitian (Minhaz *et al.*, 2012) Clonazepam yang dibuat dispersi padat dengan Kollidon VA64 menunjukkan disolusi yang baik.

Selain golongan NSAID, CCB dan antikonvulsan, Kollidon VA64 pun dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan zat aktif untuk golongan antimalaria seperti Artemether (Artemisin) dan Lumefantrine. Menurut penelitian (Pawar *et al.*, 2015) dispersi padat Artemether yang dengan Kollidon VA64 menunjukkan disolusi obat yang lebih baik dengan perbandingan obat : Kollidon VA64 (1:3) yang merupakan hasil optimal dibandingkan dengan perbandingan (1:1) dan (1:2). Ketika dilakukan uji disolusi dispersi padat Artemether dengan Kollidon VA64, banyaknya obat yang dilepaskan yaitu 40,58%, hasil tersebut lebih baik dibandingkan dengan Artemether murni hanya 20,77%. Selain itu, dispersi padat Lumefantrine-Kollidon VA64 dapat melepaskan obat secara terkontrol untuk pengobatan obat yang efektif pada malaria (Shende *et al.*, 2016).

Kollidon VA64 pun dapat digunakan untuk golongan protease inhibitor seperti Ritonavir dan Lopinavir. Dalam penelitian (Karva *et al.*, 2015) untuk meningkatkan laju disolusi Ritonavir dibuat dispersi padat dengan *Spray Drying* dan pelapisan hidrofilik dari partikel obat oleh polimer yang dipertimbangkan untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi Ritonavir dengan mengubah Ritonavir dari bentuk kristal

menjadi amorf. Hasil disolusi menunjukkan terjadinya peningkatan disolusi Ritonavir. Selanjutnya menurut penelitian (Anumolu *et al.*, 2018) ketika melakukan uji disolusi dispersi padat Lopinavir-Kollidon VA64 diperoleh hasil adanya peningkatan yang signifikan dalam pelepasan obat dengan peningkatan rasio polimer yang lebih banyak dibandingkan dengan obat yaitu perbandingan antara obat : Kollidon VA64 (1:2).

Golongan antivirus seperti Acyclovir dan Rilpivirine dapat ditingkatkan kelarutannya dengan sistem dispersi padat menggunakan polimer Kollidon VA64 sebagai pembawa. Kelemahan utama dari Acyclovir adalah kelarutan dalam air yang rendah yang dapat menunda penyerapannya dan memiliki bioavailabilitas oral yang buruk (15-30%). Sehingga kelarutan Acyclovir ditingkatkan dengan teknik dispersi padat menggunakan pembawa larut air salah satunya Kollidon VA64 (Supriya *et al.*, 2015). Kemudian Rilpivirine merupakan obat yang digunakan untuk pengobatan infeksi HIV yang memiliki kelarutan dalam air dan tingkat disolusi yang buruk sehingga menyebabkan bioavailabilitas obat yang rendah. Menurut penelitian (Kommavarapu *et al.*, 2015) peningkatan kelarutan dan disolusi Rilpivirine dicapai dengan persiapan dispersi padat

menggunakan polimer Kollidon VA64 sehingga kelarutannya meningkat 5,9 kali lipat dibandingkan dengan Rilpivirine murni.

Golongan penghambat absorpsi kolesterol (Ezetimibe), penghambat xanthine oxidase (Allopurinol), penghambat reseptor H₂ (Famotidine), sulfonilurea (Gliclazide), antihelmintik (Albendazole), Bifendate, hemat kalium (Spironolaton), anti skzofrenia (Ziprasidone), antiplatelet (Cilostazol), antijamur (Voriconazole), dan antagonis reseptor endothelin) Bosentan pun kelarutannya ditingkatkan dengan sistem dispersi padat menggunakan polimer Kollidon VA64. Kollidon VA64 sebagai pembawa dalam dispersi padat yang merupakan polimer hidrofilik telah banyak digunakan untuk meningkatkan kelarutan zat aktif dengan menstabilkan zat aktif dalam bentuk amorf sehingga kelarutannya pun meningkat.

Simpulan

Banyak zat aktif dilaporkan dapat ditingkatkan kelarutannya dengan polimer Kollidon VA64 terutama dalam sistem dispersi padat. Zat aktif tersebut yaitu Ezetimibe, Nimodipine, Carbamazepine, Clonazepam, Allopurinol, Famotidine, Gliclazide, Albendazole, Bifendate,

Artemether (Artemisin), Nisoldipine, Diflunsial, Spironolakton, Ritonavir, Acyclovir, Lopinavir, Ziprasidone, Lumefantrine, Cilostazol, Rilpivirine, Parasetamol, Indometasin, Flurbiprofen, Voriconazole, dan Bosentan.

Pustaka

- 8 Ajay, S., D. Harita, M. Tarique, and P. Amin. 2012. Solubility and Disolution Rate Enhancement of Curcumin Using Kollidon VA64 by Solid Dispersion Technique. *International Journal of PharmTech Research*. 4 (3) : 1055-1064.
- Anumolu, L. C., Y. A. Chowdary, V. B. R. Mandava. 2018. Enhancement of Solubility and Dissolution Rate of Lopinavir by Using Solid Dispersion Technique with Different Carriers. *International Journal of Research and Analytical Reviews (IJPAR)*. 5 (4) : 168-174.
- 30 Babu, N.J. & A. Nangia. 2011. Solubility Advantage of Amorphous Drugs and Pharmaceutical Cocrystal. *Crystal Growth and Design*. 11 : 2662-2679.
- 29 Chaturvedi, A.K., and A. Verma. 2012. Solubility Enhancement of Poorly Water Soluble Drugs by Solid Dispersion. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*. 3 (1) : 26-34.
- 12 Chen, Y. C., H. O. Ho, J. D. Chiou, M. T. Sheu. 2014. Physical and Dissolution Characterization of Cilostazol Solid Dispersions

- Prepared by Hot Melt Granulation (HMG) and Thermal Adhesion Granulation (TAG) Methods. *Elsevier : International Journal of Pharmaceutics*. 473 : 458-468.
- Cheng, L., T. Li, L. Dong, X. Wang, Q. Huo, *et al.* 2017. Design and Evaluation of Bi-Layer Pump Tablet of Flurbiprofen Solid Dispersion for Zeroorder Controlled Delivery. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 107 (5) : 1424-1442.
- Feng, J., L. Xu, R. Gao, Y. Luo, and X. Tang. 2012. Evaluation of Polymer Carriers with Regard to the Bioavailability Enhancement of Bifendate Solid Dispersions Prepared by Hot-Melt Extrusion. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 38 (6) : 735-743.
- Fu, Q., M. Fang, Y. Hou, W. Yang, J. Shao, *et al.* 2016. A Physically Stabilized Amorphous Solid Dispersion of Nisoldipine Obtained by Hot Melt Extrusion. *Elsevier : Powder Technology*. 301 : 342-349.
- Guo, Z., M. Lu, Y. Li, H. Pang, L. Lin, *et al.* 2013. The Utilization of Drug-Polymer Interactions for Improving The Chemical Stability of Hot-Melt Extruded Solid Dispersions. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 66 : 285-296.
- Harish, R., T. E. G. K. Murthy, K. B. Chandrasekhar. 2017. Formulation and Evaluation of Bosentan Solid Dispersion. *Asian Journal of Pharmaceutics*. 11 (1) : 75-82.
- Islam, S.M.A, P. K. Paul, P. K., L. R. Dey, M. Shahriar, I. Dewan. 2012. Comparative In Vitro Dissolution Study of Spironolactone from Binary and Tertiary Solid Dispersion: Model Dependant and Independent Approaches. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*. 2 (4) : 73-80.
- Jijun, F., X. Lishuang, T. Xiaoguang, S. Min, Z. Mingming, *et al.* 2011. The Inhibition Effect of High Storage Temperature on the Recrystallization Rate During Dissolution of Nimodipine-Kollidon VA64 Solid Dispersion (NM-SD) Prepared by Hot-Melt Extrusion. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 100 (5) : 1643-1647.
- Kanase, S.J., K. B. Burade, A. M.Khandekar, G. R.Sawant, A. R. Repal. 2014. Solubility and Dissolution Rate Enhancement of Antifungal Voriconazole by Hot Melt Extrusion and Development of Sustained Release Tablets. *World Journal of Pharmaceutical Research*. 3 (4) : 1827-1853.
- Karva, G.S., V. R. Katariya, S. R. Shahi. 2015. Spray Drying: A Approach for Solubility Enhancement of Ritonavir by Solid Dispersion. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*. 7(4) : 321-328.
- Kommavarapu, P., A. Maruthapillai, K. Palanisamy, M. Sunkara. 2015. Preparation and Characterization of Rilpivirine Solid Dispersions with the Application of Enhanced Solubility and Dissolution Rate. *Elsevier : Beni-Suef University Journal of Applied Science*. 4 (1) : 71-79.
- Maddineni, S., S.K. Battu, J. Morrot., S. Majumdar, S.N. Murthy, *et al.* 2014. Influence of Process and

- Formulation Parameters on Dissolution and Stability Characteristics of Kollidon VA64 Hot-Melt Extrudates. *AAPS PharmSciTech.* 16 (2) : 444-454. ³
- Maniruzzaman, M., J. S. Boateng, M. Bonnefille, A. Aranyos, J. C. Mitchell, *et al.* 2012. Taste Masking of Paracetamol by Hot-Melt Extrusion : An In Vitro and In Vivo Evaluation. *Elsevier : European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics.* 80: 433-442.
- Mechatha, A.K., V. Suryadevara, S.R. Lankapalli, A.M. Deshmukh, dan L.P. Sambath. 2014. Formulation and Optimization of Ezetimibe Containing Solid Dispersions Using Kollidon VA64. *Turk J Pharm Sci.* 11 (2) ²⁸13-126.
- Minhaz, A., M. Rahman, Q. Ahsan, A.B.R Khalipha, and, M.R. Chowdhury. 2012. Dissolution Enhancement of Poorly Soluble Drug by Solvent Evaporation Method Using Hydrophilic Polymer : A Solid Dispersion Technique. *International Journal of Pharmaceutical and Life Sciences.* 1 (2) : 1-18. ³²
- Mogal, P., and D. Derle. 2017. Use of Solid Dispersions and Inclusion Complexation for Enhancing Oral Bioavailability of Ziprasidone in Treating Schizophrenia. *Journal of Drug Design and Medicinal Chemistry.* 3 (3) : 37-48. ³
- More, S.D., & S.B. Sontakke. 2013. Solubility Enhancement of Gliclazide by Solid Dispersion Method. *Aian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research.* 6 (5) : 91-98.
- Pawar, N., R.T. Shate, H. S. Kundaikar, A.B. Gangurde, K. K. Moravkar, *et al.* 2015. Development of Amorphous Dispersions of Artemether with Hydrophilic Polymers Via Spray Drying: Physicochemical and In Silico Studies. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences.* 10 (2) : 1-15. ¹⁰
- Payghan, S.A., K. Digamber, and Sayyad. 2015. Formulation and Evaluation of New Effervescent Tablet of Famotidine for Peptic Ulcer Therapy. *Inventi Rapid : Pharm Tech.* 2015 (2) : 1-15.
- Runa, F., R. Sarkar, R. Sultana, K. Jahan, and Z. K. Labu. 2013. Study on Dissolution Improvement of Allopurinol by Co-Grinding and Fusion Method Using Solid Dispersion Technique. *Journal of Biomedical and Pharmaceutical Research.* 2 (3) : 1-7. ²⁵
- Shende, P., P. Desai, R. S. Gaud, R. Dhumatkar. 2016. Engineering of Microcomplex of Artemether and Lumefantrine for Effective Drug Treatment in Malaria. *Artificial Cells, Nanomedicine, and Biotechnology An International Journal.* 45 (8) : 1597-1604. ²¹
- Supriya, W., A. Vilas, G. Deepak, Rathi P. 2015. Solubility Enhancement of Antiviral Drugacyclovir by Solid Dispersion Technique. *Indo American Journal of Pharmaceutical Sciences.* 2 (10) : 1352-1365. ³¹
- Surasang, S.H., J. M. Keen, S. Hua, F. Zhang, J. W. McGinity, *et al.* 2017. Hot Melt Extrusion Versus Spray Drying : Hot Melt Extrusion Degrades Albendazole. *Drug*

Development and Industrial Pharmacy. 43 (5) : 797-811.
Ullah, M., H. Ullah, G. Murtaza, Q. Mahmood, and I. Hussain. 2015. Evaluation of Influence of Various on Dissolution and Phase Behavior of Carbamazepne-Succinic Acid Cocrystal in Matrix Tablets.

BioMed Research International. 2015 : 1-10.
24 Xia, Y., M. Yan, Y. Deng, X. Ke, T. Ci. 2017. Different Effects of Silica Added Internal or External on In Vitro Dissolution of Indomethacin Hot-Melt Extrudates. *International Journal of Pharmaceutics*. 534 (1-2) : 272-278.

Review Shella

ORIGINALITY REPORT

10%

SIMILARITY INDEX

7%

INTERNET SOURCES

6%

PUBLICATIONS

7%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	journal.unpad.ac.id Internet Source	1%
2	Sarode, Ashish L., Swapnil A. Malekar, Catherine Cote, and David R. Worthen. "Hydroxypropyl cellulose stabilizes amorphous solid dispersions of the poorly water soluble drug felodipine", Carbohydrate Polymers, 2014. Publication	1%
3	repositories.lib.utexas.edu Internet Source	1%
4	onlinelibrary.wiley.com Internet Source	1%
5	Submitted to University College London Student Paper	1%
6	Submitted to Aston University Student Paper	<1%
7	Michael A. Repka, Suresh Bandari, Venkata Raman Kallakunta, Anh Q. Vo, Haley McFall, Manjeet B. Pimparade, Ajinkya M. Bhagurkar.	<1%

"Melt extrusion with poorly soluble drugs – An integrated review", International Journal of Pharmaceutics, 2018

Publication

8

www.intechopen.com

Internet Source

<1%

9

Siyuan Huang, Kevin P. O'Donnell, Sophie M. Delpon de Vaux, John O'Brien, John Stutzman, Robert O. Williams. "Processing thermally labile drugs by hot-melt extrusion: The lesson with gliclazide", European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics, 2017

Publication

<1%

10

www.dovepress.com

Internet Source

<1%

11

Submitted to University of Central Lancashire

Student Paper

<1%

12

Michal Beneš, Tomáš Pekárek, Josef Beránek, Jaroslav Havlíček et al. "Methods for the preparation of amorphous solid dispersions – A comparative study", Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2017

Publication

<1%

13

Lorena F.B. Malaquias, Lívia C.L. Sá-Barreto, Daniel O. Freire, Izabel C.R. Silva et al. "Taste masking and rheology improvement of drug

<1%

complexed with beta-cyclodextrin and hydroxypropyl- β -cyclodextrin by hot-melt extrusion", Carbohydrate Polymers, 2018

Publication

14

www.rug.nl

Internet Source

<1%

15

Guilaine Jaria, Vânia Calisto, Carla Patrícia Silva, María Victoria Gil, Marta Otero, Valdemar I. Esteves. "Fixed-bed performance of a waste-derived granular activated carbon for the removal of micropollutants from municipal wastewater", Science of The Total Environment, 2019

Publication

<1%

16

ueaeprints.uea.ac.uk

Internet Source

<1%

17

lianakir.blogspot.com

Internet Source

<1%

18

Submitted to Universitas Brawijaya

Student Paper

<1%

19

Submitted to De Montfort University

Student Paper

<1%

20

sunshinecuties.blogspot.com

Internet Source

<1%

21

adv-fac.tbzmed.ac.ir

Internet Source

<1%

22 Submitted to Padjadjaran University <1%
Student Paper

23 Submitted to Queen's University of Belfast <1%
Student Paper

24 "Development of Controlled-Release Solid <1%
Dispersion Granules Containing a Poorly
Water-Soluble Drug, Porous Calcium Silicate,
and the Water-Soluble Polymer
Polyvinylpyrrolidone", Journal of
Pharmaceutics & Pharmacology, 2018
Publication

25 scholar.unand.ac.id <1%
Internet Source

26 Mark Davis, Gavin Walker. "Recent strategies <1%
in spray drying for the enhanced bioavailability
of poorly water-soluble drugs", Journal of
Controlled Release, 2018
Publication

27 Submitted to UIN Sunan Gunung Djati <1%
Bandung
Student Paper

28 A. Samdani, Umashankar Vetrivel. "POAP: A <1%
GNU parallel based multithreaded pipeline of
open babel and AutoDock suite for boosted
high throughput virtual screening",
Computational Biology and Chemistry, 2018

29

www.ijser.org

Internet Source

<1%

30

tel.archives-ouvertes.fr

Internet Source

<1%

31

www.uap-bd.edu

Internet Source

<1%

32

tnsroindia.org.in

Internet Source

<1%

33

Ramos, Joaquim J. Moura, and Hermínio P. Diogo. "The slow relaxation dynamics in active pharmaceutical ingredients studied by DSC and TSDC: Voriconazole, miconazole and itraconazole", International Journal of Pharmaceutics, 2016.

Publication

<1%

Exclude quotes On

Exclude matches Off

Exclude bibliography On