

Perbandingan Disolusi Dispersi Padat Valsartan Dalam Bentuk Tablet dan Kapsul

Comparison of Dissolution of Valsartan Solid Dispersion Correlation in Tablet and Capsule Forms

Sulastari Cahyani¹, Marlyn Dian Laksitorini², Teuku Nanda Saifullah Sulaiman^{2*}

¹ Magister Ilmu Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

² Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada

Corresponding author: Teuku Nanda Saifullah Sulaiman: Email: tn_saifullah@ugm.ac.id

Submitted: 19-02-2024

Revised: 20-03-2024

Accepted: 20-03-2024

ABSTRAK

Valsartan adalah zat aktif yang sukar larut air yang mana kelarutannya bergantung pada pH saluran cerna. Dispersi padat merupakan salah satu metode yang efektif untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi zat aktif sukar larut. Penelitian sebelumnya telah didapatkan dispersi padat valsartan dengan pembawa PVP VA, poloxamer 188 dan poloxamer 407 yang memiliki kelarutan jenuh dan disolusi intrinsik yang baik. Kendati demikian pelepasan dispersi padat valsartan dalam bentuk sediaan khususnya tablet dan kapsul belum diketahui, sebagaimana diketahui bahwa pembawa yang digunakan dan bentuk sediaan obat mempengaruhi profil disolusi. Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan disolusi dispersi padat valsartan dalam bentuk sediaan tablet dan kapsul pada pH 1,2 dan 4,5. Karakteristik fisik tablet dispersi padat valsartan meliputi kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur. Adanya PVP VA, poloxamer 188 dan poloxamer 407 pada sistem dispersi padat menghasilkan tablet yang memiliki pelepasan obat diperlama dan menghasilkan daya apung setelah diformulasi menjadi tablet. Kapsul dispersi padat valsartan memiliki profil disolusi yang lebih baik dibandingkan tablet dispersi padat valsartan pada pH 1,2 maupun pH 4,5. Nilai Q60 kapsul dispersi padat valsartan pada pH 1,2 dan 4,5 berturut-turut 2,73% dan 103,28% sedangkan nilai Q60 tablet dispersi padat valsartan berturut-turut 2,89% dan 36,75%.

Kata Kunci: dispersi padat; valsartan; tablet; kapsul

ABSTRACT

Solid dispersion is one of the effective methods to increase the solubility and dissolution of poorly soluble active substances. Valsartan is a water-insoluble active substance whose solubility depends on the pH of the gastrointestinal tract. Previous research has obtained valsartan solid dispersions with PVP VA, poloxamer 188 and poloxamer 407 carriers that have good saturated solubility and intrinsic dissolution. This study aims to compare valsartan solid dispersions in tablet and capsule dosage forms against dissolution profiles at pH 1.2 and 4.5. The physical characteristics of valsartan solid dispersion tablets included hardness, friability and disintegration time. The presence of PVP VA, poloxamer 188 and poloxamer 407 in the solid dispersion system produces tablets with extended drug release and buoyancy after being formulated into tablets. Valsartan solid dispersion capsules had a better dissolution profile than valsartan solid dispersion tablets at pH 1.2 and 4.5. The Q60 values of valsartan solid dispersion capsules at pH 1.2 and 4.5 were 2.73% and 103.28% respectively while the Q60 values of valsartan solid dispersion tablets were 2.89% and 36.75% respectively.

Keywords: solid dispersion; valsartan; tablet; capsule

PENDAHULUAN

Valsartan merupakan kompleks natrium supramolekul *dual-acting* yang lebih unggul daripada enalaprilin dalam mengurangi risiko kematian dan rawat inap untuk pasien gagal jantung (Kristin *et al.*, 2022). Efek superior ini terhambat karena valsartan merupakan golongan obat BCS kelas 2, ketersediaan hayati valsartan dibatasi oleh kelarutan yang rendah (Malik *et al.*, 2023). Dispersi padat merupakan salah satu strategi yang menjanjikan untuk meningkatkan ketersediaan hayati oral zat aktif farmasi yang sukar larut dalam air. Dispersi padat mampu meningkatkan

ketersediaan hayati zat aktif dalam tubuh melalui perbaikan kelarutan dan profil disolusi zat aktif sukar larut. Dispersi padat memiliki karakteristik fisikokimia yang menguntungkan, yaitu ukuran partikel lebih kecil hingga ke tingkat molekuler, konversi fasa kristalin menjadi amorf dan tingkat keterbasahan sekaligus porositas partikel zat aktif yang lebih baik dibandingkan dengan zat aktif murninya (Vasconcelos et al., 2007; Vo et al., 2013).

Valsartan termasuk ke dalam BCS kelas II yang diklasifikasikan memiliki kelarutan yang rendah serta permeabilitas yang tinggi. Valsartan memiliki ketersediaan hayati yang rendah (23%) karena terkait dengan kelarutannya yang buruk dalam air pada pH rendah (1,2) yaitu 87 µg/ml tetapi meningkat menjadi 5 mg/ml pada pH 6.8 (Park et al., 2018).

Pada penelitian sebelumnya menggunakan dispersi padat valsartan dengan pembawa berupa PVP-VA, poloxamer 188 dan poloxamer 407 menghasilkan kelarutan yang lebih baik dimana menghasilkan kelarutan jenuh 37 kali lebih baik dibandingkan bentuk murninya. Kendati demikian dispersi padat valsartan tersebut menggunakan pembawa PVP-VA yang juga merupakan *dry binder* yang biasanya digunakan dalam tablet (Mangal et al., 2016), diketahui juga pada penelitian sebelumnya PVP-VA ini merupakan pembawa polimer yang berperan sebagai *extended-release* sehingga dapat digunakan untuk memperlama disolusi dari suatu obat (Dashevsky et al., 2005). Penelitian ini bertujuan untuk membandingkan disolusi dispersi padat valsartan dalam bentuk sediaan tablet dan kapsul pada pH 1,2 dan 4,5.

METODE

Alat

Alat yang digunakan yaitu neraca analitik (Ohaus, Cina), *Spray dryer*, mesin tablet single punch (Korch EK-1 Jerman), *tablet Hardness Tester* (B-one), alat uji disolusi tipe II, *Friability Tester* (B-one), *desintegration tester* (B-one), spektrofotometer UV-Vis (Genesys).

Bahan

Penelitian ini menggunakan PVP VA (BASF), poloxamer 188 (BASF), poloxamer 407 (BASF), valsartan, valsartan *working standard*, kapsul No. 2, Avicel pH 102, magnesium stearat, aerosil 200, etanol 70%, dapar HCl pH 1,2 dan dapar asetat pH 4,5.

Prosedur

Pembuatan larutan induk valsartan

Ditimbang 10 mg valsartan *working standard* secara seksama, ditambahkan 50 mL etanol pada labu takar 100 mL. Larutan kemudian disonifikasi hingga valsartan larut sempurna kemudian ditambah etanol hingga tanda (100 ppm).

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum valsartan

Larutan stok diambil 2 mL kemudian ditambahkan etanol 5 mL pada labu takar 10 mL. Larutan digojok kemudian ditambahkan etanol hingga tanda (20 ppm), dibaca absorbansinya pada panjang gelombang 200–400 nm. Panjang gelombang yang memberikan absorbansi tertinggi digunakan sebagai panjang gelombang serapan maksimum valsartan.

Pembuatan kurva baku valsartan

Larutan baku kerja valsartan dibuat dengan cara mengencerkan larutan baku induk sehingga didapat larutan dengan konsentrasi 7,5; 10; 12,5; 15; 17,5 dan 20 ppm. Masing-masing konsentrasi diukur serapannya pada panjang gelombang serapan maksimum. Setelah didapat serapan pada masing-masing konsentrasi kemudian dihitung persamaan regresi liniernya.

Verifikasi metode analisis

Akurasi metode analisis

Larutan baku valsartan dibuat dengan konsentrasi yang diketahui pada 3 level konsentrasi yakni 80, 100, dan 120%. Larutan dibuat dengan mengencerkan larutan induk valsartan dengan etanol hingga 10 mL. Masing-masing larutan ditetapkan kadarnya dalam 5x replikasi. Data disajikan dalam rata-rata persentase perolehan ± SD. Berdasarkan ICH Q2(R2) metode dikatakan akurat

apabila persentase perolehan kembali (*recovery*) berada di antara 80 – 110% pada seluruh level konsentrasi. (Gupta, 2010; AOAC, 2019).

Persentase *recovery* dihitung dengan persamaan:

$$\text{Recovery (\%)} = \frac{\text{kadar terukur}}{\text{kadar teoritis}} \times 100\% \dots\dots\dots (1)$$

Presisi

Presisi metode analisis dilakukan dengan menghitung *interday* dan *intraday* precision. Larutan baku valsartan 10 ppm dibuat dengan mengencerkan 1 mL larutan induk ad 10 mL dengan etanol. Larutan kemudian diukur absorbansinya pada panjang gelombang maksimal pada jam ke 0, 1, 2, 3, dan 6 serta pada hari ke 1, 2, 3, 4 dan 5. Presisi ditentukan berdasarkan nilai *relative standard deviation* (RSD) dari hasil 5 kali penetapan kadar. Metode dikatakan presisi apabila nilai RSD ≤ 6% pada analit tunggal dengan konsentrasi 10 ppm (AOAC, 2019).

Linieritas

Data yang diperoleh dari pengukuran absorbansi beberapa seri kadar larutan valsartan dibuat kurva hubungan antara konsentrasi valsartan dalam ppm (x) dengan besarnya serapan (y) yang diperoleh dari pembacaan spektrofotometer UV sehingga didapat persamaan kurva kalibrasi. Linearitas metode analisis ditentukan berdasarkan nilai koefisien korelasinya (r) yang menunjukkan linearitas kurva. Kurva baku dikatakan linear apabila koefisien korelasinya > 0,99 (AOAC, 2019).

Pembuatan dispersi padat valsartan

Valsartan 80 mg, poloxamer 188 10 mg, poloxamer 407 30 mg, dan PVP VA 100 mg dengan berat masing-masing dilarutkan dengan etanol 70% dan dihomogenkan dengan *stirrer* 750 rpm hingga terlarut sempurna. Selanjutnya larutan yang terbentuk dikeringkan dengan metode *spray drying* dengan *inlet temperature* 80°C, *outlet temperature* 65-70°C, laju penyemprotan 3 mL/menit, dan tekanan 4 kg/cm (Pradhan *et al*, 2016).

Pembuatan tablet dispersi padat valsartan

Pembuatan tablet dispersi padat valsartan dilakukan dengan metode kempa langsung. Pembuatan dimulai dengan mencampur semua bahan hingga homogen. Selanjutnya campuran dikempa dengan alat kempa tablet menjadi tablet 240 mg. Formula tablet dispersi padat valsartan dapat dilihat pada tabel I.

Pembuatan kapsul dispersi padat valsartan

Pembuatan kapsul dispersi padat valsartan dilakukan dengan manual dengan menimbang setara 80 mg dispersi padat dan dimasukkan kedalam kapsul ukuran 2.

Pengujian sifat fisik tablet dan kapsul dispersi padat valsartan

Uji kekerasan tablet

Uji kekerasan tablet dilakukan menggunakan *hardness tester*. Sebanyak 5 tablet diuji kekerasannya dengan menempatkan tablet secara membujur pada ujung alat. Kemudian alat ditekan hingga tablet pecah.

Uji kerapuhan tablet

Uji kerapuhan tablet dilakukan menggunakan *friability tester*. Pertama diambil 10 tablet dibebaskan dengan *vacuum*. Selanjutnya tablet ditimbang dan dijalankan selama 100 putaran. Tablet kemudian diambil kembali dan dibebaskan lalu ditimbang. Kerapuhan tablet dihitung dengan menghitung persentase massa yang hilang selama pengujian.

Uji waktu hancur tablet

Uji waktu hancur tablet dilakukan menggunakan *disintegration tester*. Pengujian dilakukan dengan media aquades pada suhu 37 ° C. Sebanyak 6 tablet ditempatkan pada *chamber*, alat dijalankan selama 15 menit. Waktu hancur tablet dihitung berdasarkan waktu terlama tablet untuk hancur. Apabila dalam 15 menit masih terdapat tablet yang belum hancur, pengujian dilanjutkan

Tabel I. Formula Tablet Dispersi Padat Valsartan

Bahan	Jumlah/tablet	Jumlah/50 tablet
Dispersi padat valsartan	Setara 80 mg valsartan	Setara 4 g valsartan
Aerosil	1%	1%
Mg stearat	3%	3%
Avicel PH 102	qs	qs

dengan tambahan 12 sampel. Waktu hancur tablet dikatakan memenuhi persyaratan apabila tidak kurang dari 16 tablet yang hancur dalam waktu 15 menit.

Uji disolusi tablet dan kapsul

Uji disolusi tablet dan kapsul dilakukan dengan perlakuan yang sama hanya saja pada kapsul menggunakan *sinker* agar kapsul dapat tenggelam. Uji disolusi dilakukan berdasarkan prosedur uji disolusi terbandingkan Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM) Indonesia. Uji disolusi dilakukan pada 2 media yang berbeda yaitu HCl 0,1N (pH 1,2) dan dapar asetat (pH 4,5) menggunakan alat disolusi metode dayung dengan laju pengadukan 50 rpm. Suhu media disolusi dipertahankan pada $37,5 \pm 0,5$ °C. Sebanyak 5 mL sampel diambil pada interval waktu 5, 10, 15, 30, 45, dan 60 menit. Selanjutnya sampling dilanjutkan hingga 120 menit untuk melihat ada tidaknya rekristalisasi obat. Dilakukan penggantian media setiap kali dilakukan sampling. Sampel disaring dengan kertas saring kemudian dianalisis dengan spektrofotometer UV-VIS.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Panjang gelombang serapan maksimum valsarta

Pada gambar 1 terdapat 3 *scanning* panjang gelombang serapan maksimum valsartan. Pada pelarut etanol 70% terdapat dua puncak absorbansi. Panjang gelombang 220 nm merupakan panjang gelombang etanol yang digunakan sebagai pelarut, sehingga dipilih panjang gelombang 252 nm sebagai panjang gelombang serapan maksimum valsartan. Pada pelarut dapar HCl 1,2 terdapat dua puncak absorbansi yaitu 212 nm yang merupakan panjang gelombang dari pelarut dapar HCl 1,2 dan 252 nm yang merupakan panjang gelombang serapan maksimum valsartan. Pada pelarut dapar asetat 4,5 terdapat dua puncak absorbansi yaitu 202 nm yang merupakan panjang gelombang dari pelarut dapar asetat 4,5 dan 252 nm yang merupakan panjang gelombang serapan maksimum valsartan. Terlihat bahwa panjang gelombang serapan maksimum valsartan pada pelarut etanol 70%, dapar HCl 1,2 dan dapar asetat 4,5 tidak mengalami perubahan yang signifikan yaitu tetap pada 252 nm, akan tetapi absorbansi dari valsartan didalam pelarut dapar HCl 1,2 dan dapar asetat 4,5 mempunyai absorbansi yang lebih kecil dibandingkan absorbansi valsartan dengan pelarut etanol 70%. Hal ini dikarenakan kelarutan valsartan yang buruk terutama pada pH diatas 5 (Flesch et al., 1997), sehingga menghasilkan absorbansi yang rendah.

Linearitas

Gambar 2 menunjukkan hubungan konsentrasi valsartan (ppm) dengan absorbansi pada serapan panjang gelombang maksimum valsartan. Berdasarkan plot regresi linear antara konsentrasi vs absorbansi menghasilkan persamaan regresi dan koefisien korelasi (r) yang diperoleh adalah 0,9993.

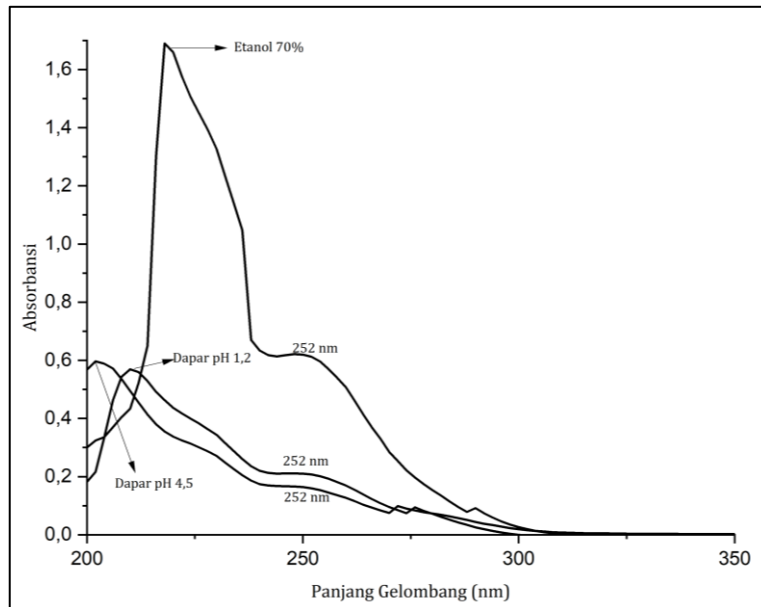
$$Y = 0,281x + 0,0487 \dots \dots \dots (2)$$

Limit of Detection (LOD) dan Limit of Quantitation (LOQ)

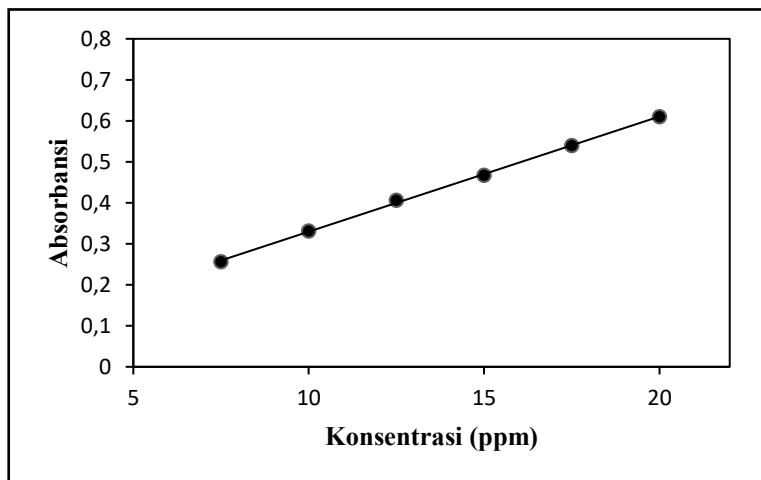
Berdasarkan validasi yang diperoleh dari kurva baku maka diperoleh batas deteksi/*limit of detection* (LOD) dan batas kuantifikasi/*limit of quantification* (LOQ) berturut-turut adalah 0,45 ppm dan 1,39 ppm.

Akurasi

Metode dikatakan akurat apabila memiliki nilai *recovery* pada rentang 80-110% untuk konsentrasi analit tunggal 10 ppm (AOAC, 2019). Tabel II menunjukkan validasi akurasi metode analisis pada 3 level konsentrasi yang berbeda (80%, 100% dan 120%).



Gambar 1. Scanning panjang gelombang serapan maksimum valsartan 20 ppm dengan pelarut etanol 70%, dapar HCl pH 1,2 dan dapar Asetat pH 4,5 pada panjang gelombang 200-400 nm.



Gambar 2. Kurva baku valsartan dalam pelarut etanol 70%

Intermediate Precision

Tabel III menunjukkan hasil validasi *interday* dan *intraday* dari metode analisis dimana hasil ini memenuhi syarat dari AOAC yaitu RSD < 6% untuk analit konsentrasi tunggal 10 ppm (AOAC, 2019).

Karakterisasi Fisik Tablet Dispersi Padat Valsartan

Karakteristik fisik tablet seperti kekerasan dan kerapuhan tablet untuk tablet dispersi padat valsartan dan valsartan murni memenuhi syarat yang dipersyaratkan sebagai tablet, dimana kekerasan tablet tidak kurang dari 4 kg dan kerapuhan tidak lebih dari 0,8% (Lachman dkk, 1994; Parrott, 1970). Kendati demikian waktu hancur tablet dispersi padat valsartan menghasilkan waktu hancur yang sangat jauh dari persyaratan yang mana untuk tablet tidak berselaput harus hancur pada kurang dari 15 menit (Depkes RI, 2020). Hal ini berkaitan dengan adanya PVP VA pada dispersi padat yang mana pada juga berperan sebagai *dry binder* sehingga menghasilkan waktu hancur yang lebih

Tabel II. Validasi akurasi metode analisis (n=5)

Konsentrasi Standar (ppm)	Recovery	RSD
8	92,3±2,60	2,82%
10	99,96±5,93	5,93%
12	105,55±1,20	1,33%

RSD : *Relative Standard Deviation***Tabel III. Validasi *Intermediate Precision***

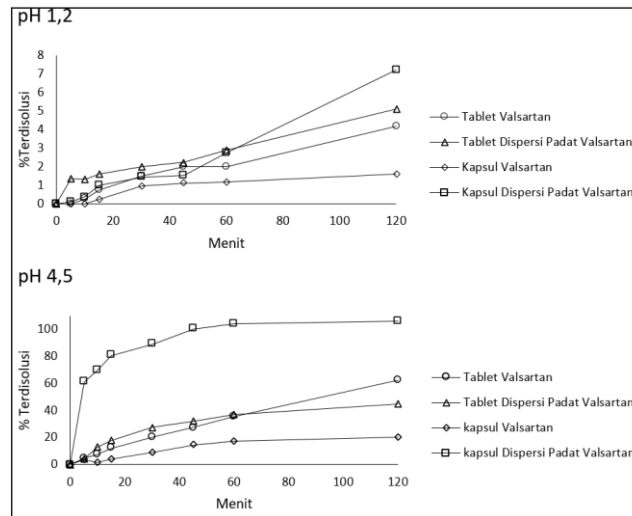
Presisi Intermediate	waktu	Absorbansi	Ppm	Rata-rata	RSD(%)
Intraday	0 jam	0,343	10,473	11,157±0,499	4,474
	1 jam	0,359	11,043		
	2 jam	0,357	10,972		
	3 jam	0,376	11,648		
	6 jam	0,376	11,648		
	1 hari	0,343	10,473		
Interday	2 hari	0,350	10,722	10,445±0,330	3,163
	3 hari	0,330	10,011		
	4 hari	0,352	10,794		
	5 hari	0,336	10,224		

lama dari persyaratan tablet (Dashevsky *et al.*, 2005; Mangal *et al.*, 2016). Karakterisasi tablet dispersi padat valsartan dapat dilihat pada tabel IV.

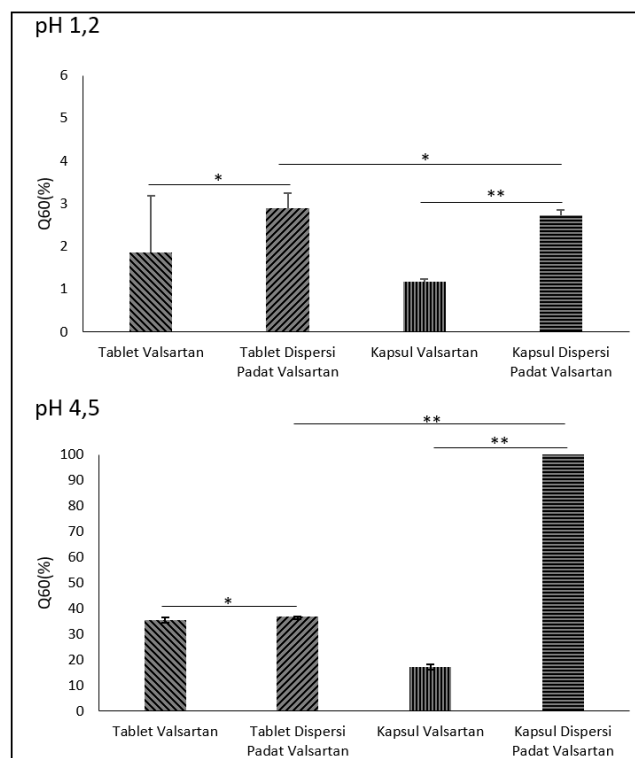
Disolusi Tablet dan Kapsul Dispersi Padat Valsartan

Adanya *efflux pumps* seperti *p-gp* pada mukosa usus menghambat penyerapan obat (Laksitorini *et al.*, 2014a,2021b). Poloxamer 188 dan poloxamer 407 sebagai surfaktan dapat menghambat kerja dari *p-gp efflux pumps* sehingga molekul obat dapat masuk ke membran usus dan meningkatkan permeabilitas obat (Song *et al.*,2016). Secara umum baik dispersi padat valsartan bentuk tablet maupun kapsul pelepasan valsartan pada pH 4,5 lebih tinggi dibandingkan pada pH 1,2 hal ini disebabkan karena adanya polimer PVP VA yang mengembang dan menghambat pelepasan dari valsartan, selain itu valsartan merupakan zat aktif yang kelarutannya tergantung pH saluran cerna dimana kelarutannya akan meningkat pada pH diatas 5 (Flesch *et al.*, 1997). Valsartan merupakan asam lemah (pKa = 8,15) yang tetap tidak terionisasi di lingkungan lambung (Abbaspour *et al.*, 2021). Kendati demikian pelepasan tablet dispersi padat valsartan pada pH 1,2 dan 4,5 mengalami peningkatan dibandingkan dengan tablet valsartan murni. Dispersi padat dalam bentuk kapsul pada pH 1,2 dan 4,5 mengalami disolusi yang lebih tinggi terutama pada pH 4,5 bahkan pada menit ke30 terdisolusi sebanyak 88% sedangkan tablet dispersi padat valsartan pada menit ke30 hanya terdisolusi 37%. Pada pH 4,5 dispersi padat valsartan yang dibuat dalam bentuk tablet mengalami pelepasan obat yang lebih lama bahkan dari valsartan murninya, selain karena adanya pembentukan lapisan fusi pekat akibat dari pengembangan polimer PVP VA hal ini juga terjadi karena adanya kompresi pada proses pengempaan menjadi tablet (Chella *et al.*, 2016). PVP VA juga merupakan *dry binder* sehingga dapat menghambat pelepasan dari valsartan. Walaupun demikian tablet dispersi padat valsartan ini dapat dikembangkan menjadi sistem *extended release* seperti *floating tablet* dikarenakan pada saat pengujian baik pada pH 1,2 maupun 4,5 tablet dispersi padat valsartan mengapung sedangkan tablet valsartan murni tetap tenggelam. Profil disolusi tablet dan kapsul dispersi padat valsartan dapat dilihat pada gambar 3.

Faktor *Similarity* (F2) lebih sensitif dalam menentukan ketidaksamaan dari profil disolusi daripada faktor *difference* (F1), nilai kesamaan faktor tergantung dari jumlah titik sampling yang ditentukan. Nilai F2 lebih besar dari 50 menyatakan produk tersebut setara (Khan *et al.*,2013). Berdasarkan pedoman ini tablet valsartan:tablet dispersi, kapsul valsartan: kapsul dispersi dan tablet dispersi:kapsul dispersi pada pH 1,2 menunjukkan disolusi yang setara atau identik, hal ini



Gambar 3. Uji Disolusi Tablet dan Kapsul Dispersi Padat Valsartan



Gambar 4. Nilai Q60 dari Tablet dan Kapsul Dispersi Padat Valsartan pada pH 1,2 dan 4,5. Data mempresentasikan rata-rata dari 3 replikasi. Analisis statistika dilakukan dengan *t-Test: Two-Sample Assuming Equal Variances*. (***) $p < 0,05$; (*) $p > 0,05$.

Tabel IV. Karakterisasi fisik tablet dispersi padat valsartan (n=3)

Sampel	Kekerasan (kg)	Kerapuhan (%)	Waktu Hancur (menit)
Tablet Dispersi Padat Valsartan	5,066 ±0,575	0,698 ±0,354	93,33 ±1,528
Tablet Valsartan Murni	4,574 ±0,695	0,726 ±0,233	1,617 ±0,577

Tabel V. Uji F2

Fit Faktor	pH 1,2			pH 4,5		
	A	B	C	A	B	C
F2	86,56	80,47	73,72	39,09	5,40	10,81

A (Tablet Valsartan:Dispersi); B (Kapsul Valsartan:Dispersi), C (Tablet Dispersi:Kapsul Dispersi)

terjadi karena polimer PVP VA mengembang dan membentuk lapisan difusi pekat dan menghambat pelepasan obat. Nilai F2 dapat dilihat ditabel V.

Nilai Q60 dari tablet dispersi padat valsartan pada pH 1,2 dan 4,5 tidak signifikan (berturut-turut $p > 0,05$ dan $p > 0,05$) lebih tinggi dari tablet valsartan murni. Tablet dispersi padat valsartan memiliki nilai Q60 pada pH 1,2 dan 4,5 berturut-turut 2,89% dan 36,75%, sedangkan tablet valsartan murni pada pH 1,2 dan 4,5 yaitu 1,33 % dan 35,43 %. Nilai Q60 pada kapsul dispersi padat valsartan pada pH 1,2 dan 4,5 secara signifikan (berturut-turut $p < 0,05$ dan $p < 0,05$) lebih tinggi dari kapsul valsartan murni. Kapsul dispersi padat valsartan mempunyai nilai Q60 pada pH 1,2 dan 4,5 secara berturut-turut 2,73% dan 103,28%, sedangkan kapsul valsartan murni pada pH 1,2 dan 4,5 berturut-turut 1,17% dan 17,08%. Nilai Q60 dari tablet dispersi padat valsartan pada pH 1,2 tidak signifikan ($p > 0,05$) lebih tinggi dari kapsul dispersi padat valsartan dengan nilai Q60 dari tablet dan kapsul dispersi padat valsartan pada pH 1,2 berturut-turut 2,89% dan 2,73%. Sedangkan pada pH 4,5 nilai Q60 dari kapsul dispersi padat valsartan secara signifikan ($< 0,05$) lebih tinggi dari tablet dispersi padat dengan nilai Q60 kapsul dispersi padat valsartan 103,28% sedangkan Q60 tablet dispersi padat valsartan 36,75%. Nilai Q60 dari tablet dan kapsul dispersi padat valsartan dapat dilihat pada gambar 4.

KESIMPULAN

Dispersi padat valsartan dalam bentuk kapsul memiliki pelepasan obat yang lebih baik dibandingkan bentuk tablet, kendati demikian dispersi padat valsartan memberikan efek *extended-release* dan memberikan daya apung jika diformulasi menjadi tablet. Nilai Q60 kapsul dispersi padat valsartan pada pH 1,2 dan 4,5 berturut-turut 2,73% dan 103,28% sedangkan nilai Q60 tablet dispersi padat valsartan berturut-turut 2,89% dan 36,75%. Profil disolusi kapsul dispersi padat valsartan lebih baik jika dibandingkan dengan profil disolusi tablet dispersi padat valsartan.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terimakasih kepada BASF untuk sample PVP-VA, poloxamer 188 dan poloxamer 407.

DAFTAR PUSTAKA

- Abbaspour, M., Iraj, P., Mahmoudi, Z., Rahiman, N., & Akhgari, A. 2021. Design and physico-mechanical evaluation of fast-dissolving valsartan polymeric drug delivery system by electrospinning method. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 24(12): 1683–1694.
- AOAC.2019. Appendix F: Guidelines for Standar Method Performance Requirements. in AOAC Official Methods of Analysis. AOAC International, pp. 1–18.
- Dashevsky, A., Wagner, K., Kolter, K., & Bodmeier, R. 2005. Physicochemical and release properties of pellets coated with Kollicoat® SR 30 D, a new aqueous polyvinyl acetate dispersion for extended release. *International Journal of Pharmaceutics*, 290(1–2), 15–23.
- Depkes RI. Farmakope Indonesia Edisi VI. 2020 Kementerian Kesehatan Republik Indonesia
- Flesch G, Muller PH, Lloyd P. 1997. Absolute bioavailability and pharmacokinetics of valsartan, an angiotensin II receptor antagonist, in man. *Eur J Clin Pharmacol* 52:115–20.
- Gupta, K., Wadodkar, A., and Wadodkar, S. 2010. UV-spectrophotometric method for estimation of telmisartan in bulk and tablet dosage form. *International Journal of ChemTech Research*, 2(2), pp. 657–660.
- Khan, F., Li, M., & Schlindwein, W. 2013. Comparison of in vitro dissolution tests for commercially available aspirin tablets. *Dissolution Technologies*, 20(1), 48–58.
- Kristin, E., Endarti, D., Febrinasari, R. P., Aris, D., Nugrahaningsih, A., & Pratiwi, W. R. 2022. Budget Impact Analysis of Sacubitril/Valsartan in the Treatment of Heart Failure with Reduced

- Ejection Fraction (HF_rEF) in Indonesia. In *RESEARCH ARTICLE 83 Indonesian Journal of Pharmacy Indonesian J Pharm* (Vol. 33, Issue 1).
- Lachman, L., Lieberman, H., dan Kanig, J. 1994. Teori dan Praktek Farmasi Industri. Edisi III. Universitas Indonesia Press. Jakarta
- Laksitorini, M. D., Yathindranath, V., Xiong, W., Parkinson, F. E., Thliveris, J. A., & Miller, D. W. 2021. Impact of Wnt/ β -catenin signaling on ethanol-induced changes in brain endothelial cell permeability. *Journal of Neurochemistry*, 157(4), 1118–1137.
- Laksitorini, M., Prasasty, V. D., Kiptoo, P. K., & Siahaan, T. J. 2014. Pathways and progress in improving drug delivery through the intestinal mucosa and blood-brain barriers. In *Therapeutic Delivery* (Vol. 5, Issue 10, pp. 1143–1163). Future Science Ltd.
- Malik Kamil, M., & Abdelaziz Mohamed, A. 2023. Co-Milling: A Successful Approach to Enhance Solubility of a Poorly Soluble Antihypertensive Drug. In *RESEARCH ARTICLE 439 Indonesian Journal of Pharmacy Indonesian J Pharm* (Vol. 34, Issue 3).
- Mangal, H., Kirsolak, M., & Kleinebudde, P. 2016. Roll compaction/dry granulation: Suitability of different binders. *International Journal of Pharmaceutics*, 503(1–2), 213–219.
- Meghani, N. M., Tran, P. H. L., Tran, T. T. D., Cui, J. H., Cao, Q. R., Oh, E., & Lee, B. J. 2018. pH-independent 27 controlled release tablets containing nanonizing valsartan solid dispersions for less variable bioavailability in humans. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 46, 365–377.
- Park, J. B., Park, C., Piao, Z. Z., Amin, H. H., Parrot, E. 1970. *Pharmaceutical Technology Fundamental Pharmaceutics*. Burgess Publishing Company. United States of America.
- Pradhan, R., Kim, S. Y., Yong, C. S., & Kim, J. O. 2016. Preparation and characterization of spray-dried valsartan-loaded Eudragit® E PO solid dispersion microparticles. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 11(6), 744–750.
- 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(1– 2), 102–108
- Vasconcelos, T., Sarmiento, B., and Costa, P. 2007. Solid dispersions as strategy to improve oral bioavailability of poor water soluble drugs. *Drug Discov. Today*. 12(23-240): 1068-1075.
- Vo, C., Park, C., and Lee, B. J. 2013. Current trends and future perspectives of solid dispersion containing poorly water-soluble drugs. *Eur. J. Pharm. Biopharm.*, 85(3 Pt B): 799-813.
- Yan, Y. D., Sung, J. H., Kim, K. K., Kim, D. W., Kim, J. O., Lee, B. J., Yong, C. S., & Choi, H. G. 2012. Novel valsartan-loaded solid dispersion with enhanced bioavailability and no crystalline changes. *International Journal of Pharmaceutics*, 422(1–2): 202–210.