

REVIEW : PENGEMBANGAN VALSARTAN DALAM MENINGKATKAN KELARUTAN DAN BIOAVAILABILITAS DALAM TUBUH

Silvi Ristianti, Anis Yohana Chaerunissa

Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung-Sumedang KM 21, Jatinangor 45363
Telepon (022)7796200, Faksimile (022)7796200
silviristianti@gmail.com

Diserahkan 21/09/2018, diterima 08/10/2018

ABSTRAK

Valsartan merupakan salah satu obat yang digunakan dalam terapi antihipertensi yang termasuk golongan angiotensin II reseptor blocker. Valsartan saat ini sangat banyak diproduksi mengingat prevalensi hipertensi yang tinggi, akan tetapi perkembangan produksi valsartan terbentur oleh sifat dari valsartan yang berbentuk amorf. Valsartan termasuk ke dalam salah satu obat yang memiliki *Biopharmaceutical Classification System (BCS)* kelas III yang memiliki kelarutan tinggi dan permeabilitas rendah. Review ini, menjelaskan tentang perkembangannya valsartan dibuat dalam bentuk kristal yang akan meningkatkan kelarutan yang berhubungan dengan bioavailabilitas. Selain itu, valsartan memiliki tiga pengotor yang sering terbawa dan dalam produksinya. Kesimpulannya, pengembangan sediaan obat valsartan dikembangkan dengan perubahan bentuk amorf menjadi kristal dengan solvasi dan kokristal kemudian pengembangan dalam pemisahan pengotor dilakukan dengan HPLC yang dibantu oleh detektor NMR dan MS.

Kata Kunci: Valsartan, Kelarutan, Bioavailabilitas

ABSTRACT

Valsartan is one of the drugs used in antihypertensive therapy which belongs to the class of angiotensin II receptor blockers. Valsartan is currently very much produced considering the high prevalence of hypertension, but the development of valsartan production is struck by the nature of the amorphous valsartan. Valsartan belongs to one Biopharmaceutical Classification System (BCS) class III drug which has high solubility and low permeability. This review, describes the development of valsartan made in crystal form which will increase the solubility associated with bioavailability. In addition, Valsartan has three impurities which are often carried away and in its production. In conclusion, the development of valsartan drug preparations was developed by changing the amorphous form into crystals with solvation and co-crystal then the development in the separation of impurities was carried out with HPLC assisted by NMR and MS detectors.

Keywords: Valsartan, Solubility, Bioavailability

Pendahuluan

Valsartan merupakan salah satu obat golongan Angiotensin II reseptor *blocker* yang dimetabolisme dan diekskresikan oleh rute non-ginjal. Valsartan efektif dalam pengobatan anak, remaja dan pasien lanjut usia dengan ringan hingga hipertensi sedang. Monoterapi dengan Valsartan dengan 80 mg sebagai dosis

awal telah menunjukkan efikasi yang cukup pada pasien dengan CHF dan gangguan ginjal bersamaan dengan hipertensi dan tambahan terapi untuk membantu mengontrol tekanan darah pada populasi besar pasien dengan hipertensi berat tidak cukup menanggapi β -blocker, inhibitor *Angiotensin-Converting Enzym Inhibitor (ACE-I)* atau diuretik. Dan

merupakan salah satu pilihan terapi utama untuk pengidap Diabetes Mellitus yang disertai hipertensi (Siddiqui, et al., 2011).

Valsartan merupakan suatu senyawa yang ditemukan pertama kali oleh perusahaan Novartis pada tahun 2008 di bulan Desember. Sifat dari senyawa valsartan di dalam tubuh, lebih bersifat lipofilik dan memiliki waktu onset diatas rata-rata dan sering diekskresikan diluar jalur renal. Valsartan termasuk ke dalam BCS kelas III yang terklasifikasi memiliki kelarutan yang rendah serta permeabilitas yang rendah. Polimorfisme dari perkembangan valsartan inilah yang mengakibatkan terjadinya berbagai macam kelarutan dan bioavailabilitas dari kandungan valsartan, salah satu bentuk polimorfisme yang saat ini dikembangkan dan sering digunakan adalah bentuk kristal dari bentuk amorfnya.

Pada pengembangannya, polimorfisme dari valsartan dikembangkan sebagai pengembangan produk antihipertensi sebagai salah satu pilihan kelas terapi angiotensin-renin blocker yang sangat dibutuhkan. Karena tingginya permintaan, pengembangan valsartan dipusatkan kepada bioavailabilitas valsartan dalam tubuh yang mempengaruhi tingkat kelarutannya dengan berbagai teknologi secara kimia maupun fisika.

Keunggulan Valsartan

Di luar penggunaannya yang mapan sebagai obat antihipertensi, valsartan diindikasikan di beberapa negara untuk digunakan pada pasien setelah Miokardia Infark. Indikasi ini didasarkan pada hasil dua skala besar uji coba: Valsartan pada Infark Miokard Akut Percobaan (VALIANT) dan

Valsartan di Gagal Gagal Jantung (Val-HeFT). Studi VALIANT adalah percobaan *double-blind* di mana efek valsartan, captopril (inhibitor ACE) atau kombinasi dari keduanya dibandingkan pada semua penyebab kematian (Mistri, et al., 2006).

Pasien yang terdaftar mewakili populasi dengan risiko profil yang sangat mirip dengan yang ada dalam uji coba ACE inhibitor penting Kelangsungan Hidup dan Pembesaran Ventrikel (SIMPAN), Acute Infarction Ramipril Efficacy (AIRE) dan Trandolapril Cardiac Evaluasi (TRACE) (Kadam dan Bari, 2007). Pasien ditugaskan untuk terapi dengan valsartan (n = 4909), valsartan plus captopril (n = 4885) atau captopril (n = 4909) 12 jam hingga 3 hari pasca-MI. Tindak lanjut adalah 25 bulan. Hasilnya hampir identik di valsartan dan kelompok monoterapi captopril. Valsartan diawetkan 99,6% dari manfaat mortalitas kaptopril (HR dalam kelompok valsartan dibandingkan dengan kelompok captopril, 1,00; 97,5% CI, 0,90 - 1,11; p = 0,98). Efek menguntungkan dari jenis yang berbeda diamati di VALUE (Valsartan Antihipertensi Evaluasi Penggunaan Jangka Panjang) percobaan. Ini adalah percobaan *double-blind* di mana 15.313 hipertensi pasien dengan risiko tinggi penyakit kardiovaskular diacak untuk pengobatan berbasis valsartan atau amlodipine (Mistri, et al., 2006).

Tinjauan Sifat Fisiko-Kimia Valsartan

Valsartan memiliki salah satu nama IUPAC 3-methyl-2-[pentanoyl-[[4-[2-(2H-tetrazoyl-5-yl) phenyl] phenyl] methyl] amino]-butanoic acid dengan rumus empiris $C_{24}H_{29}N_5O_3$. Valsartan memiliki berat molekul 435,519 g/mol. Valsartan mempunyai

karakteristik yaitu bubuk berwarna putih yang bebas larut dalam etanol, metanol, asetonitril dan sedikit larut dalam air. Menurut USP, valsartan memiliki tiga ketidakmurnian dalam bahan baku-nya yaitu

1. (R)-N-valeryl-N-{{2'-(1H-tetrazole-5-yl) biphenyl-4 yl]-methyl} valine,
2. (S)-N-butyryl-N-{{2'-(1H-tetrazole-5-yl) biphenyl-4 yl]-methyl} valine
3. (S)-Nvaleryl-N-{{2'(1H-tetrazole-5-yl) biphenyl-4 yl]-methyl} valine benzyl ester.

Valsartan yang aktif tersendiri muncul dalam rentang lebur 105-110°C dan rotasi spesifik $[\alpha]_{D/20}$ dalam metanol menjadi 68°. Koefisien partisi Valsartan adalah 0,033 ($\log P = 1,499$), menunjukkan bahwa senyawa tersebut hidrofilik pada pH fisiologis. Senyawa stabil dalam penyimpanan dalam kondisi kering (Siddiqui et al., 2011).

Valsartan adalah turunan tetrazole yang mengandung asam ($pK_a = 4,73$) dan karboksilat ($pK_a = 3,9$) kelompok membuat senyawa larut dalam kisaran pH netral. PK_a Valsartan bervariasi dengan persentase rasio asetonitril dalam campuran air, dengan 60% ACN, pK_a kelompok karboksil adalah 5,321 dan tetirine adalah 6,189 dengan 55% ACN, pK_a kelompok karboksil adalah 5,143 dan kelompok tetrazole memiliki pK_a 6.163. Di bawah pengaruh 50% ACN pK_a kelompok karboksil adalah 4,982 dan tetirine adalah 6,6130. Studi-studi ini membantu dalam pemilihan fase gerak untuk pengembangan dalam RP-HPLC (Ozkan dan Alsancak, 2010). Valsartan memiliki bioavailabilitas sekitar 25% karena sifatnya yang asam (Younus et al., 2010).

Karena sifatnya yang asam, maka dalam lingkungan asam di GIT dan diserap dari bagian atas GIT yang bersifat asam yang

menjadikan valsartan memiliki kelarutan yang rendah. Valsartan dalam konsentrasi 0,18 g/L larut dalam air pada suhu 25°C. Dalam larutan buffer, garam dianion terbentuk karena kelarutannya meningkat. Dalam buffer fosfat (pH 8,0), valsartan 16,8 g / L larut pada 25°C. Farmakokinetik valsartan telah diperiksa relawan pria yang sehat setelah pemberian 20 mg valsartan sebagai injeksi bolus i.v dan 80 mg valsartan sebagai kapsul formulasi dan sebagai solusi buffer (Mistri et al., 2006).

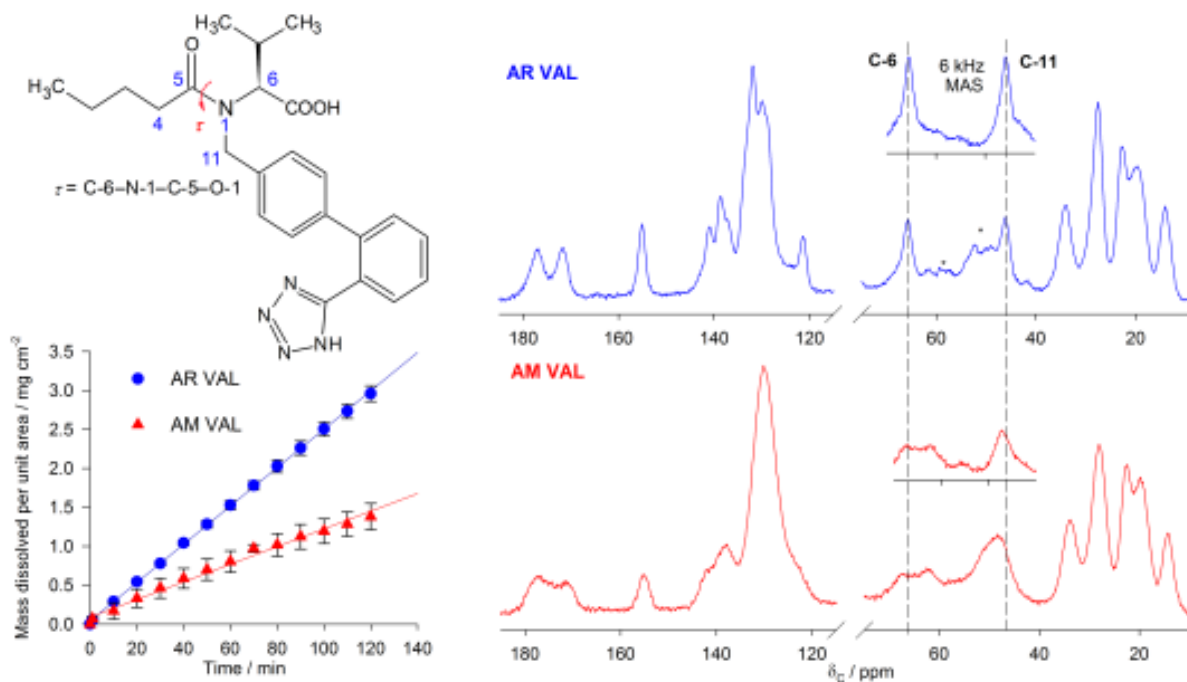
Pengaruh Rekrystalisasi dalam Pengembangan Valsartan

Valsartan (VAL) adalah obat antihipertensi yang dipasarkan dalam bentuk amorf. Bahan amorf bisa memiliki sifat fisikokimia yang berbeda tergantung pada metode persiapan, sejarah termal dll, tetapi sifat bahan tersebut sulit dipelajari dengan teknik difraksi. Penelitian yang dilakukan oleh Pozna dan Pyda (2014) mencirikan dua berbagai bentuk amorf valsartan, yakni amorf tanpa gelombang balik (form-AR) dan amorf gelombang campuran (form-AM) menggunakan NMR solid state (SSNMR) sebagai primer alat investigasi, didukung oleh solusi-negara NMR, FT-IR, TMDSC dan tes pembubaran (Pozna dan Pyda, 2014).

Kedua bentuk itu ditemukan jelas berbeda, dengan tingkat pengaturan struktural yang lebih tinggi dalam bentuk AR, seperti yang diamati pada 13C, 15N dan 1H SSNMR. 13C dan 15N NMR menunjukkan bahwa bahan sepenuhnya amorf (AM) mengandung rasio yang kira-kira sama dari konformer cis-trans tentang ikatan amida, sedangkan AR bentuk ada terutama sebagai satu konformer, dengan

"cacat" konformasi kecil. ¹H NMR MAS ultra cepat menunjukkan perbedaan signifikan dalam ikatan hidrogen yang melibatkan tetrazole dan hidrogen asam antara dua bahan, sementara ¹⁵N NMR menunjukkan bahwa kedua bentuk ada sebagai tautomer 1,2,3,4-tetrazole. Waktu relaksasi NMR menunjukkan perbedaan halus

dalam mobilitas molekuler lokal dan massal, yang bisa terhubung dengan transisi kaca, stabilitas material kaca dan responnya terhadap penuaan. Kontra-intuitif bahan sepenuhnya amorf ditemukan memiliki tingkat disolusi lebih rendah secara signifikan daripada materi AR yang lebih tertata (Pozna dan Pyda, 2014).



Gambar 1. Gambar perilaku konformasi Valsartan dalam NMR MAS ultra (Pozna dan Pyda, 2014).

Penelitian telah dilakukan Nalluri et al (2012) untuk meningkatkan kelarutan dalam air dari Valsartan oleh rekristalisasi valsartan dari berbagai pelarut organik yang berbeda, dan mengevaluasi produk valsartan rekristalisasi untuk karakteristik fisikokimia dan data disolusi in-vitro. Kelarutan air metanol (MET), etanol (ETH), isopropanol (ISP) dan asetonitril (ACN) produk rekristalisasi valsartan secara signifikan lebih tinggi bila dibandingkan dengan valsartan yang tidak diobati (Waldmeier, et al., 1997). Teknik karakterisasi fisikokimia seperti pemindaian mikroskopik elektron, kalorimetri pemindaian diferensial, analisis serbuk X-RD yang memperlihatkan perubahan kristal dari valsartan dengan produk rekristalisasi dan karenanya peningkatan kelarutan dan sifat

pembubaran superior bila dibandingkan dengan valsartan yang tidak diubah bentuk kristalnya (Nalluri, et al., 2012).

Kemudian menurut penilitia Tran et al (2012) pengaruh pelarut dan kondisi kristalisasi pada tingkat disolusi dari Valsartan dalam perilaku rekristalisasi dikarakterisasi dengan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC) dan difraksi sinar-X bubuk (PXRD) menunjukkan scanning electron microscopy (SEM) dalam penggunaannya untuk mengamati morfologi sampel. Tingkat disolusi sampel rekristalisasi dalam air dievaluasi dan dibandingkan dengan sampel valsartan asli. Ada perbedaan yang signifikan dalam morfologi, struktur kristal dan tingkat disolusi di antara sampel yang direkristalisasi menggunakan pelarut organik.

VAL diubah menjadi bentuk polimorfik lain oleh pelarut dan kondisi rekristalisasi. Sifat fisik dari VAL juga berbeda antara dua sumber VAL. Dengan demikian, perbedaan fisikokimia bahan baku harus dipertimbangkan secara hati-hati dalam pendekatan formulasi sediaan awal. Hasil ini menunjukkan bahwa kondisi rekristalisasi dan pelarut yang berbeda memiliki pengaruh yang signifikan terhadap laju pelarutan VAL. Peningkatan laju disolusi dapat dijelaskan oleh efek kristalinitas VAL (Adhiyama dan Kumar, 2006). Pengurangan atau penghilangan beberapa puncak setelah rekristalisasi menunjukkan bahwa struktur kristal dari obat berubah menjadi bentuk kristal sebagian, yang dikaitkan dengan peningkatan laju disolusi dari VAL (Tran et al., 2012). Selain itu, luas permukaan berbagai kristal dengan berbagai bentuk juga mempengaruhi pelepasan obat tingkat.

Modifikasi kristal VAL dari dua sumber yang berbeda diselidiki di bawah berbagai kondisi. Bentuk polimorfik VAL, dikonfirmasi oleh berbeda metode analitik, secara signifikan dipengaruhi oleh kondisi eksperimental selama rekristalisasi obat. DSC dan PXRD menunjukkan bahwa ada perbedaan dalam perilaku struktural obat setelah rekristalisasi. Selain itu, SEM juga menunjukkan perbedaan dalam bentuk kristal dari sampel yang mengalami rekristalisasi. Oleh karena itu, laju disolusi dari VAL sedikit berbeda dengan sampel polimorfik karena penataan ulang kristal dan morfologi VAL selama rekristalisasi. Kualitas dan sifat fisikokimia dari bahan baku harus secara hati-hati dikarakterisasi untuk formulasi dosis optimal (Adhiyama dan Kumar, 2006).

Pengaruh Polimorfisme Kerja Kristal Valsartan di dalam Tubuh

Valsartan di dalam tubuh akan bekerja dengan enzimatik yang akan menghambat kerja angiotensin yang berpengaruh dalam tekanan darah dalam tubuh. Berdasarkan sifat valsartan yang lebih asam, kerja valsartan dipengaruhi oleh OATP1B1. OATP1B1 adalah Anion pengangkut organik polipeptida 1B1 (juga dikenal OATP-C) adalah transporter khusus hati yang memediasi Serapan senyawa endosfer dan eksogen vena dari darah menjadi hepatosit, termasuk beberapa Obat penting, 3-hidroks-3-metil-glutaris - koenzim inhibitor reduktase (seperti pravastatin), anti-bakteria cefazolin dan refampicin, Obat anti-kanker, metabolit aktif irinotecan SN-38 dan methotrxate, dan Obat anti-hipertensi olmesartan dan valsartan. Protein OATP1B1 dikodekan oleh gen Bay The SLCO1B1 dan diprediksi memiliki 12 transmembran domain (TMDs). Polimorfisme 521T> C (V174A) diketahui mengganggu ekspresi membran plasma protein OATP1B1 dan mengurangi aktivitas Transportasi in vitro. Polimorfisme ini termasuk The SLCO1B1 * 5, * 15, dan * 17 *haplotype*. Asosiasi membuat peningkatan signifikan dalam AUC yang tidak dilaporkan untuk valsartan dan olmesartan tetapi reporter untuk pravastatin yang memiliki polimorfisme yang sama (Uchimoto, et al., 2011).

Perkembangan Penggunaan Kokristal terhadap Valsartan

Baru-baru ini, EMA menerbitkan sebuah makalah refleksi tentang penggunaan kokristal yang mempertimbangkan kokristal farmasi untuk aplikasi yang diringkas. Kokritsal

diberi status 'zat aktif baru' (NAS) jika keamanan dan kemanjurannya terbukti (Criscione, et al., 1993). Persyaratan peraturan global masih belum jelas untuk memperluas pasar kokristal ke berbagai pasar yang diatur. Tidak jelas bagaimana FDA akan memperlakukan aplikasi terkait asosiasi MDC, tetapi diharapkan pedoman Masyarakat Ekonomi Eropa (EMA) akan mendukung pertumbuhan pasar asosiasi MDC. Asosiasi MDC mengubah ikatan farmasi dan biofarmasi *Active Pharmaceutical Ingredients* (API) tanpa modifikasi kimia, dan memiliki manfaat dari bentuk padat kristal karena mereka memberikan solusi yang layak. Saat ini, produk kokristal yang dipasarkan untuk jenis antihipertensi tersendiri salah satu contohnya Entresto (Sacubitril-Valsartan).

Dosis variabilitas juga menjadi perhatian besar, mengingat bahwa sebagian besar kokristal terbentuk dengan stoikiometri 1 : 1. Misalnya, mengeksplorasi pembentukan kristalin antara golongan obat dihidropiridin, seperti amlodipine, dengan dosis 2,5–10 mg, dengan seri 'sartan', seperti valsartan, dengan kisaran dosis 80–320 mg, akan menjadi sulit dan tidak disukai. Untuk mengatasi kelemahan dari obat-obatan tersebut, nutrasetikal dengan efek terapeutik yang melekat dapat dieksplorasi. Rentang dosis yang lebih luas dan nilai LD50 yang lebih tinggi akan membuat mereka menjadi koformasi yang ideal untuk asosiasi MDC dibandingkan dengan molekul obat. dalam pengembangan hibrida terapi yang efektif (Criscione, et al., 1993).

Sebagai contoh, pengamatan yang dilakukan dalam pengembangan kokristal pada produk valsartan metabolisme oleh enzim hati sitokrom P450 (CYP) pemastian pendinginan

kristalisasi terhadap peningkatan kelarutan, IDR, dan bioavailabilitas, sehingga meningkatkan respons dosis; penurunan tingkat higroskopisitas dan meningkatkan stabilitas juga diamati (Thipparaboina et al., 2016).

Perkembangan Kristal Valsartan dalam Metode Solvasi

Dua bentuk polimorfik dapat dilakukan dengan proses *grinding* dalam mortar keramik, dan bukti diperoleh bahwa bentuk metastabil dapat sebagian dikonversi ke bentuk yang stabil selama proses *grinding*. Pengurangan partikel ukuran yang menyertai proses penggilingan tadi juga ditemukan untuk meningkatkan penurunan dalam transisi suhu untuk transformasi fase metastabil. Kemampuan penggilingan untuk menginduksi bentuk valsartan ke dalam bentuk kristal ke fase lebih metastabil (Fase form-2) dari amorfnya adalah dipelajari sebagai fungsi temperatur, dengan transisi menjadi lebih lancar saat ditinggikan suhu dari pada suhu rendah. Konversi fase tampaknya terjadi nukleasi berikutnya dalam obat amorf substansi yang diciptakan pada tahap awal penggilingan. Efek dari penggilingan pada sifat permukaan (Brittain, 2008).

Efek dari penggilingan tersebut menunjukkan bahwa bentuk dapat kehilangan satu yang setara dengan tipe kanal air ketika dipanaskan pada 608°C, atau saat dilakukan perlakuan kelembaban relatif rendah (kurang dari 10% RH). Penghapusan air saluran kemudian ditemukan menginduksi perubahan struktural yang menghasilkan baru fase kristal (Chikhalia, et al., 2006). Bentuk dihidrat telah mengalami isothermal dan dehidrasi pada berbagai suhu untuk menghasilkan padatan

yang ada di berbagai titik bagian dehidrasi dan kristalinitas parsial. Sifat struktural dari produk dijelaskan dalam hal kontinu dalam urutan kisi, mulai dari fase sangat kristal ke bentuk amorf (Rani et al., 2006).

Ditemukan bahwa *milling* mengakibatkan fraktur sepanjang bidang kristal mengekspos permukaan kimia relatif berbeda ke permukaan yang terbentuk selama kristalisasi awal, dan bahwa energi permukaan terdispersi meningkat sebesar 20% dengan penurunan ukuran partikel (Rani et al., 2006). Kristal yang akan diproses dalam bola pabrik dan di pabrik jet, dengan proses sedang disertai dengan pembentukan amorf substansi, dan dengan sedikit fase konversi. Produk yang digiling dipamerkan entalpi solusi yang lebih rendah, yang dikaitkan hilangnya sebagian dalam kristalinitas, dan sejauh mana konversi ke amorf dapat dikaitkan dengan morfologi kristal di awal bahan yang biasanya membentuk amorf seperti pada valsartan (Lester, et al., 2006).

Pengembangan Metode Pengecekan Ketidakmurnian Valsartan

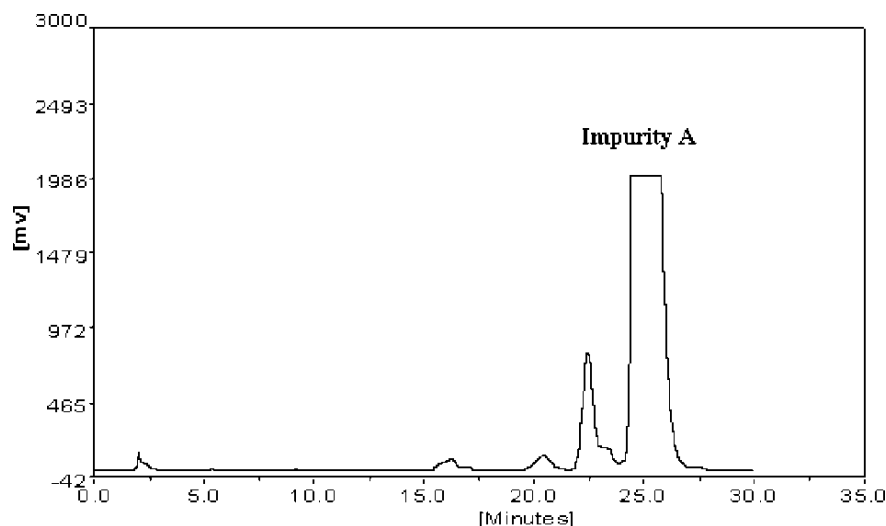
Kita ketahui, valsartan memiliki 3 ketidakmurnian yang terkandung dalam bahan bakunya tersebut, yang mana bisa dipisahkan dengan cara kromatografi. Pemisahan harus dilakukan sebelum valsartan dibuat dalam bentuk kristalnya, salah satu bentuk pemisahan dan pengecekan terdapatnya ketidakmurnian dari valsartan tersendiri adalah dengan penggunaan HPLC dengan bantuan detektor NMR dan MS. Pemisahan dasar ketiga zat tidak murni ini tidak memungkinkan di bawah

kondisi kromatografi ini, dan penyesuaian pH tidak bisa meningkatkan resolusi juga. Jadi, pertama, fraksi yang mengandung tiga zat ketidakmurnian dikumpulkan bersama dengan kromatografi cair preparatif.

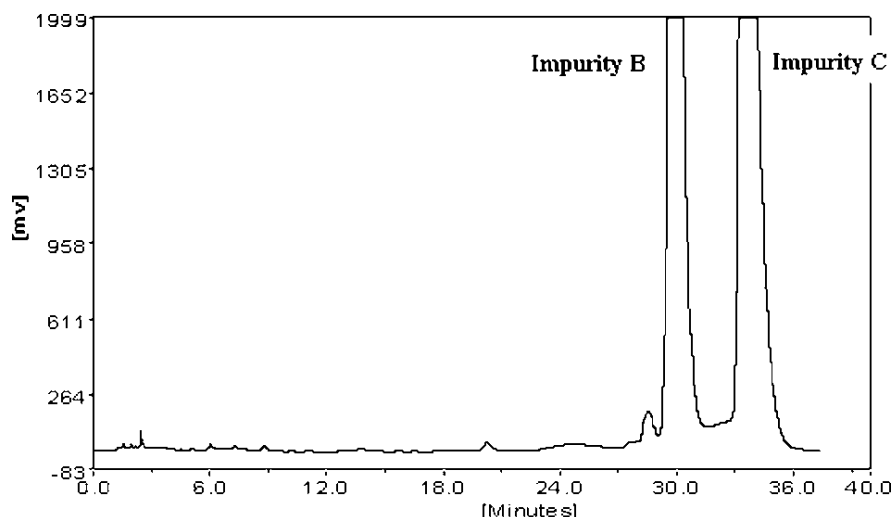
Fase gerak untuk kromatografi cair analitik adalah 0,2% asam asetat (v/v dalam H₂O) - asetonitril (55: 45, v/v). Kondisi analitik ditingkatkan untuk persiapan berjalan (diameter kolom internal: 10mm) dengan sedikit penyesuaian laju aliran (5mL / min vs 1mL / min) dan rasio asetonitril dalam fase gerak (40% vs 45%, v/v). Jumlah total tiga zat ketidakmurnian adalah sekitar 1,8% dalam valsartan mentah. Fraksi pengotor (22-28 menit) dan bagian valsartan (15-18 menit) dikumpulkan, masing-masing (Iqbal, et al., 2010).

Isolat I dipisahkan oleh kolom CN yang mana pemisahan dasar dua puncak dicapai dengan kolom CN. Kolom CN menunjukkan selektivitas yang sangat berbeda dari C18 kolom, yang mungkin disebabkan oleh interaksi dipol-dipol khusus antara fase stasioner CN dan analit pengotor (Hillaert, et al., 2002). Dua fraksi, isolat II dan III, dikumpulkan, masing-masing, untuk percobaan berikutnya.

Isolat II dimurnikan lebih lanjut melalui proses preparatif, dan pengotor A akhirnya diperoleh. Kromatogram preparatif untuk pemurnian pengotor A. Dua puncak terdeteksi ketika isolat III selanjutnya dipisahkan dengan Kolom ODS. Dua kotoran, B dan C, diperoleh, akhirnya. Persiapan kromatogram untuk isolasi pengotor B dan C dilakukan diakhir.



Gambar 2. Gambar Kromatografi hasil pemisahan pengotor (S) -N-valeryl- N - {[2' (1H-tetrazole-5- yl) biphenyl-4-yl] -methyl} valine benzyl ester (Hillaert, et al., 2002).



Gambar 3. Gambar kromatografi hasil pemisahan pengotor (R) -N-valeryl-N - {[2' - (1H-tetrazole-5-yl) biphenyl-4 yl] -methyl} valine dan (S) - N-butyryl-N- {[2' - (1H-tetrazole-5-yl) biphenyl-4-yl] -methyl} valine (Iqbal, et al., 2010).

Analisis Valsartan di dalam Darah

Analisis analit valsartan yang telah melewati proses rekristalisasi menjelaskan masih menggunakan HPLC yang dibantu dengan detektor UV (Iriarte et al., 2006). Selain itu, analisis dilanjutkan dengan penggunaan densitometri untuk melihat apakah terdapat metabolit pengotor yang tercampur di dalam darah. Karena pengotor dari valsartan tersendiri memiliki berat molekul yang lebih besar dan lebih non-polar dibandingkan dengan valsartan

yang telah melalui fase rekristalisasi (Kadam dan Bari, 2007).

Daftar Pustaka

- Adhiyaman R, Kumar S. 2006. Crystal Modification Of Dipyrindamole Using Different Solvents and Crystallization Conditions. *Sciencedirect*, Amsterdam; 321:27–34.
- Brittain HG. 2008. Polymorphism and Solvatomorphism. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, New York. ;97(9):3611–36.

- Chikhalia V, Forbes RT, Storey RA, Ticehurst M. 2006. The Effect of Crystal Morphology and Mill Type on Milling Induced Crystal Disorder. *Eur J Pharm Sci*, Denmark. 27:19–26.
- Criscione L, Gasparo M De, Bihlmayer P, Whitebread S, Ramjoue HR, Wood J. 1993. Pharmacological Profile of Valsartan : A Potent , Orally Active ,Nonpeptide Antagonist of The Angiotensin II AT₁-receptor Subtype. *International Journal of Comprehensive Pharmacy*, Canada. 761–71.
- Hillaert, S.; Bossche, W.V. 2002. Optimization and Validation of A Capillary Zone Electrophoretic Method For The Analysis of Several Angiotensin-II-Receptor Antagonists. *J. Chromatogr A*, USA. 979, 323.
- Iqbal M., Khuroo A., Batolar LS., Tandon M., Monif T., Sharma PL. 2010. Pharmacokinetics and Bioequivalence Study of Three Oral Formulations of Valsartan 160 mg A Single Dose, Randomized, Open Label, Three-Period Crossover Comparison in Healthy Indian Male Volunteers. *Clin Therapeutics*, Oxford, UK. 32: 588-596.
- Iriarte G., Ferreirós N., Ibarrodo I. Alonso RM., Maguregi MI., Gonzalez L., Jiménez RM. 2006. Optimization Via Experimental Design of an SPE-HPLC-UV Fluorescence Method For The Determination of Valsartan and its Metabolite in Human Plasma Samples. *J Separation Sci, Wiley-VCH, Weinheim*. 29(15): 2265-2283.
- Kadam BR, Bari SB. 2007. Quantitative Analysis of Valsartan and Hydrochlorothiazide in Tablets by High Performance Thin-Layer Chromatography With Ultraviolet Absorption Densitometry. *Acta Chromatographica*, Poland. 18: 260 269
- Lester C, Lubey G, Dicks M, Andol G, Vaughn D, Cambron RT, Poiesz K, Redman-Furey N. 2006. Dehydration of Risedronate Hemi pentahydrate: Analytical and Physical Characterization. *J Pharm Sci*, Denmark. 95:2632 - 2644.
- Mistri, Nisha *et al.* 2006. Evaluation D. The angiotensin receptor antagonist valsartan : a review of the literature with a focus on. *Expert Opin Pharmacother. Taylor and Francis*, France. 575–81.
- Nalluri BN, M RK, Tp R, Crooks PA. 2012. Effect of Recrystallization on the Pharmaceutical Properties of Valsartan for Improved Therapeutic Efficacy. Department of Pharmaceutical Sciences, College of Pharmacy, University of Arkansas for Medical Sciences, India. *b 2(10):126–32*.
- Ozkan SA, Alsancak G. 2010. Effect Of Polarity And pH on The Chromatographic Behavior of Some Angiotensin II Receptor Antagonists And Optimization Of Their Determination in Pharmaceutical Dosage Forms. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis Combined*, Poland. 53(3):475–82.
- Pozna PT, Pyda M. 2014. Characterisation Of Valsartan And Its Compatibility With Bisoprolol Studied By Differential Scanning Calorimetry And Solid - State Nuclear Magnetic Resonance Charakterystyka Walsartanu Oraz Badanie W Fazie Stałej. Department of Pharmaceutical Technology Poznań *University of Medical Sciences*. Poland. 1(8):169-172
- Rani M, Govindarajan R, Surana R, Suryanarayanan R. 2006. Structure in Dehydrated Trehalose Dihydrate— Evaluation of The Concept of Partial Crystallinity. *Pharm Res*, AAPS, USA. 23:2356 2367.
- Siddiqui N., Husain A., Chaudhry L., Alam M.S., Mitra M, Bhasin P.S., 2011. Pharmacological and Pharmaceutical Profile of Valsartan A Review. Faculty of Pharmacy, Jamia Hamdard (*Hamdard University*), New Delhi, India. Vol.1(4):12–9.

- Taylor P, Nie J, Xiang B, Feng Y, Wang D. 2013. Process Impurities in Crude Valsartan by HPLC, Mass Spectrometry, and Nuclear Magnetic Resonance Spectroscopy. *Journal of Liquid Chromatography & Related Isolation and Identification*. Erciyes University, UK. 37–41.
- Thipparaboina R, Kumar D, Chavan RB, Shastri NR. 2016. Multidrug co crystals : Towards The Development of Effective Therapeutic Hybrids. *Drug Discovery Today* [Internet].; Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.drudis.016.02.001>. 21(3):481–90.
- Tran TT, Tran PH, Park J, Lee B. 2012. Effects of Solvents and Crystallization Conditions on The Polymorphic Behaviors and Dissolution Rates of Valsartan. *Pharmaceutical Society of Korea, Korea*. 35(7):1223–30.
- Uchimoto T, Iwao Y, Takahashi K, Tanaka S, Agata Y, Iwamura T, et al. 2011. A Comparative Study of Glycerin Fatty Acid Ester and Magnesium Stearate on The Dissolution of Acetaminophen Tablets using The Analysis of Available Surface Area. *Eur J Pharm Biopharm*, UK. 78(3):492–8.
- Waldmeier F., Flesh G., Muller P., Winkler T., Kriemler HP., Buhlmayer P., Gasparo MD. 1997. Pharmacokinetics Disposition and Biotransformation of [14C] Radiolabelle Valsartan in Health Male Volunteers After a Single Oral Dose. *Xenobiotic, Informa*, UK. 27(1): 59-71.
- Younus M., Reddy TK., Reddy YR., Arif MF. 2010. RP-HPLC Method Development and Validation for Simultaneous Estimation of Amlodipine besylate, Valsartan and Hydrochlorothiazide in Tablet Dosage form. *J Pharmacy Res*, AAPS, USA. ; 3(11): 2647-2650..