

REVIEW JURNAL : UPAYA PENINGKATAN KELARUTAN OBAT**Khoirunnisa Apsari, Anis Yohana Chaerunisa**

Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran

Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363

kapsari@yahoo.com

Diserahkan 10/06/2020, diterima 10/08/2020

ABSTRAK

Kelarutan merupakan salah satu faktor penting pada sifat fisikokimia suatu obat. Obat akan menghasilkan efek terapeutik jika dalam bentuk terlarut, sehingga dapat berdisolusi dan menembus membrane. Kelarutan akan berkorelasi pada fase farmakokinetik obat dalam tubuh, yakni absorpsi, distribusi, metabolisme dan ekskresi. Namun beberapa obat memiliki kelarutan yang rendah. Sehingga diperlukan suatu upaya untuk meningkatkan kelarutan obat agar mencapai efek terapeutik. Tujuan dari karya tulis ini yaitu untuk menjelaskan teknik yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan berdasar kajian pustaka. Secara umum upaya peningkatan kelarutan dapat dilakukan secara fisika, kimia, dan tingkat pembentukan misel. Contoh dari modifikasi secara fisika adalah pengecilan ukuran partikel, modifikasi bentuk kristal, dan penggunaan matriks pada fase disperse. Contoh dari modifikasi secara kimia antara lain modifikasi pH, penggunaan buffer, pembentukan garam, kompleksasi dan derivatisasi. Sedangkan contoh dari modifikasi pembentukan misel yakni penggunaan proses superkritik pada larutan, penggunaan eksipien seperti surfaktan, kosolven, larutan penstabil, dan lain-lain.
Kata kunci : kelarutan, obat, teknik peningkatan kelarutan.

ABSTRACT

*Solubility is one important factor in the physicochemical nature of a drug. The drug will produce a therapeutic effect if it is in a dissolved form, so that it can dissolve and penetrate the membrane. Solubility will correlate with the pharmacokinetic phase of the drug in the body, which is absorption, distribution, metabolism and excretion. However, some drugs have low solubility. So an effort is needed to increase the solubility of the drug in order to achieve a therapeutic effect. The purpose of this paper is to explain techniques that can be used to improve solubility based on literature review. In general, efforts to increase solubility can be done physically, chemically, and the level of micelle formation. Examples of physical modifications are particle size reduction, crystal shape modification, and the use of matrices in the disperse phase. Examples of chemical modifications include pH modification, buffering, salt formation, complexation and derivatization. While examples of the modification of micelle formation are the use of supercritical processes in solutions, the use of excipients such as surfactants, cosolvents, stabilizing solutions, and others.
Keyword : Solubility, drug, techniques increase solubility.*

PENDAHULUAN

Kelarutan adalah sifat dimana zat padat, cair atau gas dapat melarut pada pelarutnya dan membentuk larutan yang homogen (Lachman, et al., 1986). Tingkat kelarutan didefinisikan dengan seberapa banyak zat terlarut yang terlarut hingga keadaan jenuh atau *saturated* (Clugston and Fleming, 2000). Keseimbangan larutan terjadi pada saat jenuh, karena kecepatan reaksi telah konstan. Satuan dari kelarutan dapat berupa konsentrasi, molalitas, fraksi mol, rasio mol dan unit lainnya (Aulton, 2002).

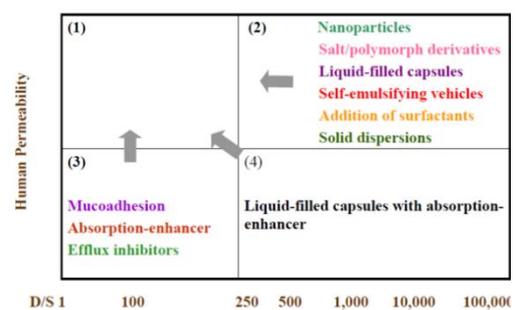
Deskripsi	Bagian solvent yang dibutuhkan per bagian solute
Sangat larut	Kurang dari 1
Mudah larut	1 sampai 10
Larut	10 sampai 30
Agak sukar larut	30 sampai 100
Sukar larut	100 sampai 1000
Sangat sukar larut	1000 sampai 10.000
Praktis tidak larut	Lebih dari 10.000

Tabel 1. Kriteria kelarutan menurut USP dan BP

Kelarutan merupakan salah satu masalah umum yang sering dijumpai dalam bidang farmasi (Mooter, 2011). Kelarutan obat akan berkoorelasi dengan laju penyerapan obat agar di absorpsi dan menghasilkan efek terapeutik (Al-Hamidi, et al., 2010). Selain itu kelarutan juga menentukan disposisi obat dalam tubuh. Obat dengan kelarutan rendah (lipofilik) akan terikat dengan protein plasma, terdistribusi cepat dan di

metabolisme oleh hati. Sebaliknya, obat dengan kelarutan tinggi (hifrofilik) akan terdistribusi secara terbatas dan di metabolisme oleh ginjal (Alavijeh, et al., 2005). Sehingga dapat disimpulkan bahwa kelarutan berperan penting dalam fase farmakokinetik.

Obat dapat dikatakan memiliki kelarutan yang tinggi apabila dapat larut pada 250mL media air dan pH 1-6,8. Obat yang memiliki kelarutan yang rendah masuk dalam BCS (*Biopharmaceutic Classification System*) kelas II dan IV. Perbedaan dari keduanya terletak pada tingkat permeabilitas, dimana BCS kelas II memiliki tingkat permeabilitas yang tinggi. Maka dari itu obat yang termasuk pada BCS kelas II hanya perlu di modifikasi kelarutannya untuk mencapai efek terapi yang diinginkan (U.S. Food and Drug Administration 2015).



Gambar 1. Teknik peningkatan kelarutan menurut BCS.

Bagan tersebut merupakan beberapa upaya yang dilakukan agar zat aktif obat dapat memiliki kelarutan dan permeabilitas yang tinggi. Pada BCS

Volume 18 Nomor 2

kelas II dapat dilakukan pembentukan nanopartikel, derivatisasi menjadi bentuk garam, pembentukan dispersi padat, penambahan surfaktan, pembentukan emulsi atau kapsul lunak. Pada BCS kelas III dapat dilakukan penambahan eksipien seperti mukoadhesif dan peningkatan absorpsi. Serta pada BCS kelas IV dapat dilakukan penambahan eksipien peningkat absorpsi dan proses formulasi menjadi kapsul lunak (Brahmankar and Jaiswal, 1995).

Faktor-faktor yang dapat mempengaruhi kelarutan antara lain suhu, konstanta dielektrik, pH, pelarut, ukuran partikel, polimorfisme, bentuk garam, tekanan, serta *stearic factor* (Babu, et al., 2009). Maka dari itu, beberapa tahun terakhir dikembangkan teknik atau metode peningkatan kelarutan berdasarkan faktor diatas. Dalam review ini akan dijabarkan beberapa penelitian tentang berbagai

upaya yang dilakukan dalam meningkatkan kelarutan suatu obat.

METODE

Digunakan sumber data primer yakni internet dengan menggunakan mesin pencari atau *search engine* seperti Google Scholar, NCBI, Springer, Science direct. Penelusuran lebih lanjut dilakukan secara manual berdasarkan pada daftar pustaka yang relevan sehingga didapatkan sumber pencarian lain seperti menggunakan *e-book* ataupun *e-journal* terpercaya atau yang telah terakreditasi secara nasional maupun internasional.

HASIL

Menurut Savjani (2012), secara umum teknik peningkatan kelarutan dilakukan dengan metode sebagai berikut

Tabel 3.1 Teknik peningkatan kelarutan secara fisika, kimia dan pembentukan misel

Teknik	Contoh
Modifikasi secara fisika	Pengecilan ukuran partikel, modifikasi bentuk kristal, penggunaan pembawa pada system disperse
Modifikasi secara kimia	Perubahan pH, penggunaan buffer, pembentukan garam, kompleksasi dan derivatisasi
Metode pembentukan misel	Proses superkritik pada larutan, penggunaan eksipien seperti surfaktan, kosolven, larutan penstabil, dan lain-lain.

Berikut merupakan hasil pencarian mengenai teknik atau metode peningkatan larutan obat

Tabel 3.2 Berbagai teknik yang digunakan dalam upaya peningkatan kelarutan dan pengaruhnya

Volume 18 Nomor 2

Metode	Hasil kelarutan	Referensi
Pembentukan Dispersi Padat dan Molekul Kompleks Menggunakan β -siklodekstrin Sebagai Pembawa	Meningkat	(Gupta, et al., 2016)
Pembentukan Kokristal Antara Kalsium Atorvastatin Dengan Isonikotinamid Dan Karakterisasinya	Meningkat	(Gozaei, et al., 2012)
Peningkatan Kelarutan Ketokonazole Dengan Pembentukan Kokristal	Meningkat	(Indra, et al., 2018)
Formulasi dan Evaluasi In Vitro Basis Eudagrit Nanosuspensi	Meningkat	(Yadav et al., 2012)
Preparasi bentuk Garam Amorf Na-furosemide Untuk Meningkatkan Kelarutan dan Laju Disolusi	Meningkat	(Neilsen, et al., 2013)
Penentuan Kecepatan Kelarutan pada Campuran Eutektik Poly Eethylene Glycol (PEG) dan Fenofibrate	Meningkat	(Law et al., 2003).
Pengaruh Bioavailabilitas Obat Konjugasi Kitosan-Artovastatin Sediaan Oral	Meningkat	(Anwar et al., 2011).
Preparasi dan Optimasi Bentuk Sediaan Self-Microemulsifying Drug dDelivery System (SMEDDS yang Mengandung Fenofibrate	Meningkat	(Lee et al., 2014).

PEMBAHASAN

Kompleksasi

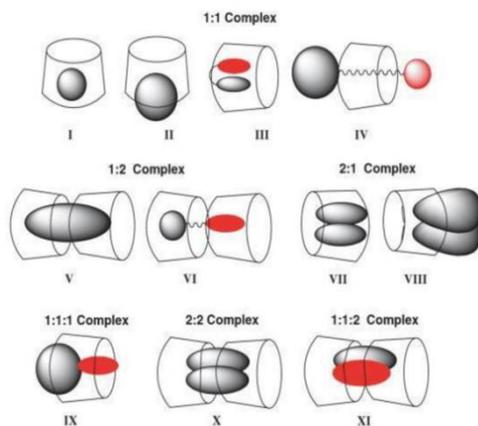
Kompleksasi atau yang biasa disebut kompleks inklusi merupakan metode peningkat kelarutan untuk obat yang hidrofob dengan membentuk ikatan kompleks dengan pembawa atau carrier. Kompleksasi terjadi karena adanya dua gabungan senyawa, yakni senyawa obat dan pembawa. Obat akan membentuk

ikatan dengan bagian dalam pembawa, seperti siklodekstrin sehingga obat akan melarut bersamaan dengan melarutnya pembawa. Ikatan yang terbentuk sangat dipengaruhi oleh ukuran dan bentuk senyawa obat. Metode kompleksasi merupakan salah satu

pengklasifikasian dari 59 erivate padat (Bekkers, dkk, 1991).

Volume 18 Nomor 2

Siklodekstrin merupakan salah satu contoh zat pengkompleks yang biasa digunakan. Penelitian Hiremanth (2006) menjelaskan bahwa semakin banyak jumlah beta siklodekstrin yang digunakan akan mempengaruhi tingkat kelarutan dalam air menjadi semakin meningkat. Peningkatan kelarutan tersebut disebabkan oleh pembentukan struktur obat dengan siklodekstrin yang membentuk rongga hidrofilik, sehingga air dapat menempati rongga tersebut, pecah menjadi partikel H^+ dan OH^- dan melarutkan zat aktif obat. Berikut merupakan gambaran mengenai ikatan obat dengan siklodekstrin.



Gambar 2. Tipe-tipe kompleks inklusi antara zat aktif obat dengan siklodekstrin.

Ikatan antara siklodekstrin dan zat aktif obat juga dapat dihubungkan dengan suatu polimer larut air. Polimer akan berikatan pada rantai samping obat sehingga meningkatkan volume rongga matriks dalam siklodekstrin (Valero, Tejedor, Rodriguez., 2007).

Molekul beta siklodekstrin memiliki kelarutan yang terbatas dalam air. Hal ini diakibatkan oleh molekul berbentuk kristal, yang memiliki kelarutan lebih rendah dari bentuk amorf (Salustio, dkk, 2009). Adapun hal-hal yang dapat mempengaruhi pembentukan kompleks inklusi dari siklodekstrin, diantaranya ukuran dari rongga siklodekstrin dan interaksi termodinamika antara siklodekstrin, zat aktif obat dan pelarut. Zat aktif obat harus memiliki ukuran dan bentuk partikel yang sesuai dengan rongga siklodekstrin. Maka dari itu stereokimia dan polaritas dari zat aktif obat menentukan pembentukan kompleks inklusi atau kompleksasi molekul terjadi atau tidak (Tong, 2000).

Dispersi Padat

Dispersi padat merupakan keadaan terdistribusinya suatu molekul obat (baik dalam bentuk amorf, kristal, atau molekul), dimana molekul tersebut dikelilingi oleh suatu senyawa yang inert. Senyawa ini bertindak sebagai pembawa sehingga bersifat hidrofil. Terdapat beberapa tipe disperse padat, diantaranya campuran eutektik sederhana, larutan dan 60erivate gelas, larutan padat, kompleksasi, pembentukan endapan amorf dengan pembawa kristal, serta gabungan dari tipe yang telah disebutkan sebelumnya (Kumar dan Singh, 2011). Keuntungan dari disperse padat ini ialah

Volume 18 Nomor 2

dapat mengurangi ukuran partikel obat, membentuk obat menjadi bentuk amorf sehingga lebih larut, daya obat terbasahi tinggi, dan meningkatkan porositas (Pankaj dan Prakash, 2013). Sedangkan kerugian dari disperse padat yakni tidak stabil, mudah menyerap air sehingga mudah lembab, serta proses pembentukan amorf sangat bergantung pada suhu dan kelembapan. Jika lingkungan tidak terkontrol selama proses pembuatan dan penyimpanan, sangat mungkin terjadi kristalisasi dari molekul obat sehingga kelarutannya akan menurun (Sridhar dkk., 2013).

Senyawa yang dapat menjadi pendispersi antara lain SSG (Sodium Starch Glycolat), PEG 6000, laktosa, polimer poloxamer 407, eudragit E 100, dan lain-lain. Pemilihan senyawa pendispersi bergantung kepada sifat fisiko kimia zat aktif. Hal terpenting ialah senyawa pendispersi harus bersifat inert terhadap zat aktif obat.

Terdapat tiga metode yang digunakan untuk membentuk disperse padat, diantaranya metode pelarutan, metode peleburan, dan gabungan keduanya atau metode pelarutan peleburan. Metode pelarutan dilakukan dengan melarutkan zat aktif dan pembawa atau pendispersi terhadap pelarut organik, kemudian pelarut diuapkan dan fase padat digerus serta diayak agar terdispersi merata.

Sedangkan metode peleburan dilakukan dengan menggunakan titik lebur dari zat aktif dan pembawa. Jika telah melebur, campuran keduanya didinginkan secara cepat dengan pengadukan. Padatan yang terbentuk kemudian digerus dan diayak. Untuk metode pelarutan-peleburan, merupakan gabungan dari metode sebelumnya, yaitu zat aktif dan zat pembawa dilarutkan dalam pelarut organik, dileburkan dan pelarut diuapkan, didinginkan secara cepat, dilanjutkan dengan penggerusan dan pengayakan terhadap fase padat yang didapatkan (Fadholi, 2013).

Karakterisasi dari disperse padat dapat dilakukan dengan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), difraksi sinar-x, Scanning Electron Microscope (SEM) (Martin, 1990). Dikarenakan system disperse padat dapat merubah bentuk kristal obat menjadi bentuk amorf atau parsial kristalin dengan membentuk eutektik atau monotektik, maka pengkarakterisasian hasil dispersi padat menggunakan instrument tersebut mungkin dilakukan (Craig, 2002).

Kokristalisasi

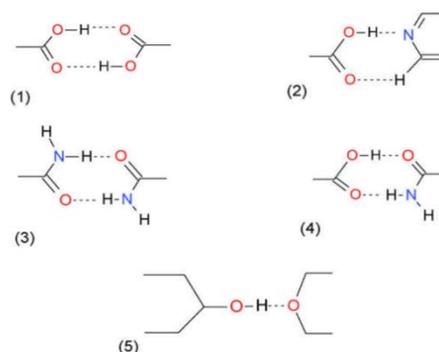
Teknik kokristalisasi merupakan salah satu jenis modifikasi dalam modifikasi dari *crystal habit*. Stabilitas, sifat fisikokimia atau biologis suatu molekul dapat ditentukan oleh *crystal habit*. Maka dari itu kelarutan erat hubungannya dengan *crystal habit*. Jenis

Volume 18 Nomor 2

lain dari modifikasi *crystal habit* ialah pembentukan molekul amorf. Amorf memiliki kelarutan yang lebih tinggi daripada kristal dikarenakan ketidakstabilan bentuk secara fisik, yang memungkinkan terjadinya perubahan bentuk ketika terpapar oleh energi tinggi (Alonzo, et al., 2010).

Teknik kokristalisasi adalah salah satu pendekatan alternatif dalam desain bentuk padat obat, karena berpotensi meningkatkan sifat fisikokimia seperti kelarutan, kecepatan disolusi, bioavailabilitas dan stabilitas fisika kimia dari suatu zat aktif obat, tanpa mempengaruhi aktivitas farmakologinya (Alonzo, et al., 2010).

Kristal ialah salah satu bentuk polimorfisme dari zat aktif. Kristal lebih stabil daripada amorf. Akan tetapi sebesar 80% zat aktif yang berbentuk kristal memiliki kelarutan yang buruk. Maka dari itu kristal dapat dibentuk menjadi kokristal untuk meningkatkan kelarutan. Kokristal merupakan bahan kristal yang terdiri dari dua atau lebih molekul dalam kisi kristal yang sama. Dalam pembentukan kokristal dibutuhkan koformer, contohnya asam askorbat. Koformer akan membentuk ikatan dengan zat aktif berupa ikatan hydrogen sehingga dapat meningkatkan kelarutan.



Gambar 3. Ikatan kokristalisasi antovastatin dengan isonikotinamid

Koformer yang biasa digunakan dalam proses kokristalisasi adalah isonikotinamid dan sakarin. Gambar diatas menunjukkan ikatan yang terjadi pada pembentukan kokristalisasi antara antrovastatin dengan isonikotinamid (Gozali, et al., 2012).

Ko-kristal dapat dibentuk dengan menggunakan beberapa metode atau teknik seperti *solvent evaporation*, *slurry conversion*, *grinding method*, *antisolvent addition*, *hot melt extrusion*, dan *supercritical fluid technology*. Namun metode yang sering digunakan ialah *solvent evaporation* atau penguapan pelarut dan *grinding* atau penggerusan.

Solvent evaporation merupakan teknik pembentukan ko-kristal dengan prinsip mencampurkan zat aktif dengan koformer pada suatu pelarut yang kemudian diuapkan. *Slurry conversion* dilakukan melalui penambahan koformer padat pada larutan zat aktif. Proses penambahan koformer dilakukan dengan pengadukan hingga terbentuk bubuk untuk memicu pembentukan kokristal.

Volume 18 Nomor 2

Bubur yang terbentuk di diamkan selama 48 jam kemudian pelarut diuapkan.

Terdapat dua acara yang dapat dilakukan pada metode *grinding*, yaitu *neat grinding* (penggilingan kering) dan *liquid assisted grinding* (penggilingan basah). Perbedaannya hanya terletak pada penggunaan pelarut atau tidak ketika proses penggerusan. Pada metode *antisolvent addition* terjadi presipitasi atau rekristalisasi dengan menambahkan antisolvent pada larutan zat aktif dan koformer pada suhu ruang yang disertai agitasi. Metode *hot melt extruction* melibatkan pengaturan suhu dalam penggunaannya. Metode ini dapat dilakukan pada lebih dari satu zat aktif. Dan metode terakhir yaitu *supercritical fluid technology* lebih memfokuskan pada sifat-sifat superkritik, *antisolvent*, pelarut, dan proses peningkatan atomisasi sehingga ukuran dan morfologi kokristal yang terbentuk melalui metode ini dapat di atur (Liu, *et al.*, 2012).

Sama halnya dengan pembentukan disperse padat, hasil dari proses kokristalisasi ialah molekul kristal. Maka identifikasi atau karakterisasi hasil kokristalisasi dapat menggunakan menggunakan instrument DSC, FTIR, difraksi sinar-x dan PXRD (Lin, *et al.*, 2013).

Penurunan Ukuran Partikel

Kelarutan sangat erat hubungannya dengan ukuran partikel.

Semakin kecil ukuran partikel, maka semakin besar luas permukaan sehingga kemungkinan partikel tersolvasi semakin besar pula. Penurunan ukuran partikel menjadi kurang dari 1 μm dipercaya dapat lebih meningkatkan tekanan solvasi dan menimbulkan gangguan interaksi pada zat terlarut yang memudahkan proses kelarutan (Junghanns, *et al.*, 2008). Pada saat ini sudah dikembangkan teknologi nanosuspensi. Nanosuspensi merupakan suatu teknologi peningkatan kelarutan obat dengan cara menstabilkan partikel mikron kristal pada media air yang diberi tekanan. Selanjutnya partikel kristal mengalami proses presipitasi, penggilingan (*milling*) dan homogenisasi bertekanan tinggi. Sediaan dengan bentuk nanosuspensi terbukti dapat meningkatkan kelarutan, penyerapan, bioavailabilitas, AUC (Area Under Curve) dan waktu tercapainya konsentrasi maksimum obat dalam tubuh (Yadav *et al.*, 2012).

Campuran Eutektik

Teknik ini digunakan pada dua molekul untuk menurunkan titik leleh campuran molekul tersebut daripada titik leleh masing-masing molekul. Molekul yang dipilih merupakan molekul yang tidak berinteraksi dan membentuk senyawa kimia baru, akan tetapi pada rasio tertentu dapat menghambat proses kristalisasi satu sama lain sehingga menurunkan titik leleh. Peningkatan

Volume 18 Nomor 2

kelarutan obat sebanding dengan menurunnya titik leleh (Stott, 1998).

Campuran eutektik merupakan salah satu langkah dalam pembentukan dispersi padat atau krsitalisasi. Pada pembentukan disperse padat, molekul obat diubah menjadi kristalin parsial atau amorf. Hal ini berbeda dengan campuran eutektik, dimana pada proses ini tidak terjadi perubahan molekul kristalin.

Proses yang dilakukan dalam pembentukan campuran eutektik sama dengan proses peleburan pada pembentukan disperse padat, yaitu dengan peleburan antara dua senyawa dan pemadatan cepat. Untuk pengkarakterisasian hasil campuran eutektik dapat digunakan DSC, difraksi sinar-x dan SEM. Pola pada difraksi sinar-x akan menunjukkan gabungan pola kristalin dari kedua senyawa (Kumah dan Singh, 2013).

Derivatisasi

Kelarutan dapat di tingkatkan melalui modifikasi atau perubahan pada gugus fungsional suatu molekul, menghasilkan molekul turunan atau derivate. Teknik ini digunakan pada obat berbentuk prodrug, dimana ketika obat mencapai tubuh mengalami perubahan atau modifikasi gugus fungsional dan menjadikan obat tersebut aktif. Dapat pula dilakukan proses sintesis konjugasi pada bentuk prodrug, seperti asetilasi, sulfatase, glukoronidasi, dan metilasi.

Tujuan dari pembentukan konjugat prodrug ini ialah untuk meningkatkan kelarutan obat baik dalam administrasi atau proses penyerapan dalam tubuh yang berakibat pada kemampuan bioavailabilitas (Anwar et al., 2011).

Contoh dari penggunaan derivatisasi ialah pada senyawa artesunate. Artesunate merupakan derivate semisintesis dari artemisinin yang digunakan sebagai obat anti malaria. Derivatisasi artesunate merupakan bentuk ester hemisuksinat. Artesunate terbukti memiliki kelarutan dalam air yang lebih baik jika dibandingkan dengan derivate artemisinin lain sehingga bentuk derivate ini banyak dipasarkan sebagai obat antimalaria pada pasien yang resisten terhadap antimalaria standar di Asia Tenggara (Gaudin, et al., 2007).

Self-emulsifying Drug Delivery Systems (SEDDS)

Terdapat 2 jenis dalam metode pembentukan SEEDS, yakni *self-micro-emulsifying drug delivery system* (SMEDDS) dan *self-nanoemulsifying drug delivery system* (SNEDDS). Kedua jenis tersebut hanya berbeda pada ukuran, yaitu mikroemulsi dan nanoemulsi. Teknik ini bertujuan meningkatkan kelarutan molekul obat yang berbentuk minyak. Molekul minyak dibentuk droplet berukuran nano ataupun mikro, yang kemudian dilapisi oleh

Volume 18 Nomor 2

surfaktan atau ko-surfaktan sehingga meningkatkan kelarutan pada fase air namun dapat pula meningkatkan dan memudahkan penyerapan pada membrane lipid (seperti pada usus) karena ukuran molekulnya. Teknik ini terbukti memiliki kelarutan yang tinggi (berkisar 87% selama 30 menit) daripada bentuk sediaan serbuk (Lee et al., 2014).

Kelemahan dari teknik SEDDS ini yaitu memiliki stabilitas dan inkompatibilitas obat yang rendah, pilihan bentuk sediaan yang minim, serta dapat menimbulkan presipitas yang akan menjadi masalah selama proses penyimpanan. Maka dari itu diharapkan adanya pengembangan bentuk sediaan SEDDS padat berupa serbuk sehingga dapat menangani kelemahan dari SEEDS cair. Metode yang dapat digunakan dalam pembentukan SEDDS padat ialah dengan fenomena adsorbs, dimana digunakan pembawa atau carrier padat yang dapat mengadsorbsi zat aktif obat. Aplikasi dari teknik SEDDS ini telah diterapkan pada senyawa glibenklamid menggunakan asam oleat sebagai basis lemak serta senyawa spironolakton menggunakan metode SEDDS padat. Dari kedua contoh tersebut telah terbukti bahwa kelarutan meningkat dari senyawa murni tanpa teknik SEDDS (Kumar, 2012)

SIMPULAN

Terdapat beberapa metode atau teknik yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat. Secara garis besar metode peningkatan kelarutan terbagi menjadi fisika, kimia, dan pembentukan misel. Setiap metode memiliki kelebihan dan kekurangan serta penggunaanya bergantung pada sifat molekul obat. Peningkatan kelarutan menjadi sangat penting karena akan berdampak pada aspek farmakokinetik dan farmakodinamik obat dalam tubuh.

DAFTAR PUSTAKA

- Alavijeh, M.S., Chishty, M., Qaiser, M.Z. 2005. Drug Metabolism And Pharmacokinetics, The Blood-Brain Barrier, And The Central Nervous System Drug Discovery. *NeuroRx*. Vol 2:554-571.
- Al-Hamidi, H., Edwards, A., Mohammad, A., Nokhodchi, A. 2010. To Enhance Dissolution Rate Of Poorly Water-Soluble Drugs: Glucosamine Hydrochloride As A Potential Carrier In Solid Dispersion Formulations. *Colloids and Surfaces B: Biointerfaces*. Vol 76(1):170-178.
- Alonzo, D.E, Zhang, G.G, Zhou, D. 2010. Understanding The Behavior Of Amorphous Pharmaceutical Systems During Dissolution. *Pharm Res*. Vol 27(4):608-618.
- Anwar, M., Warsi, M.H., Mallick, N. 2011. Enhanced Bioavailability Of Nano-Sized Chitosan-Atorvastatin Conjugate After Oral Administration To Rats.

- Eur J Pharm Sci.* Vol 44:241–249.
- Brahmankar D.M., and Jaiswal S.B. 1995. Absorption of Drugs Biopharmaceutics and Pharmacokinetics – A treatise. Delhi: Vallabh Prakashan.
- Bekers, O., Uijtendaal, E.V., Beijnen, J.H., Bult, A., and Udenberg, W.J.M. 1991. Cyclodextrin in Pharmaceutical Field. *Drug Dev. Ind. Pharm.* Vol 7(11):1503-1549.
- Craig, D.Q.M. 2002. The Mechanisms of Drug Release From Solid Dispersion in Water-Soluble Polymers. *Int. J. Pharm.* Vol 2(31):131-144.
- Fadholi, A. 2013. *Disolusi dan Pelepasan Obat in Vitro*. Yogyakarta: Pustaka Pelajar.
- Gaudin, K., Marie, H.L., Anne, B., Chantal, B., Pascal, M., Fawaz., Jean, P.D. 2007. Stability of Artesunate in pharmaceutical solvents. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis.* Vol. 43:1019-1024.
- Gozali, D., Husein, H. B., Sundani, N. S., dan Marline, A. 2012. Pembentukan Kokristal Antara Kalsium Atorvastatin Dengan Isonikotinamid Dan Karakterisasinya . *Jurnal Sains Materi Indonesia.* Vol 15(2):103-110.
- Gupta, S., S. Sawarkar., and P. Ravikumar. 2016. Solubility Enhancement Of Poorly Water Soluble Protease Inhibitor. *IJPSR.* Vol. 7(1): 252-258.
- Indra; Fitri, M. J., Ratih, A. 2018. Enhancing the Solubility of Ketoconazole via Pharmaceutical Cocrysal. *Journal of Physics.* Vol 11(79):1-5.
- Isha, S., Shailendra, B., Alpesh, Y. 2014. Enhancement Of Solubility And Dissolution Of Nebivolol By Solid Dispersion Technique. *Internasional Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences.* Vol 6(7):566-571.
- Junghanns, J.U.A., Müller, R.H. 2008. Nanocrystal Technology, Drug Delivery And Clinical Applications. *Int J Nanomed.* Vol 3:295–310.
- Kumar. 2012. Approaches To Development Of Solid-Self Micron Emulsifying Drug Delivery System: Formulation Techniques And Dosage Forms-A Review. *Asian Journal of Pharmacy and Life Science.* Vol.2(2):2231-2243.
- Kumar, P., and Singh, C. 2013. A Study on Solubility Enhancement Methods for Poorly Water Soluble Drugs. *American Journal of Pharmacological Sciences.* Vol 1(4): 67-73.
- Law, D., Wang, W., Schmitt, E.A. 2003. Properties Of Rapidly Dissolving Eutectic Mixtures Of Poly(Ethylene Glycol) And Fenofibrate: The Eutectic Microstructure. *J Pharm Sci.* Vol 92:505–515.
- Lee, D.W., Marasini, N., Poudel, B.K. 2014. Application Of Box- Behnken Design In The Preparation And Optimization Of Fenofibrate-Loaded Self Microemulsifying Drug Delivery System (SMEDDS). *J Microencapsul.* Vol 31:31-40.
- Liu, X. M. Lu, Z. Guo, L. Huang, X. Feng, C. Wu. 2012. Improving The Chemical Stability Of Amorphous Solid Dispersion With Cocrysal Technique By Hot Melt Extrusion. *Pharm Res.* Vol 29(3):806-817.
- Lin, H.L., P. C. Hsu, S. Y. Lin. 2013. Theophylline–Citric Acid Co-Crystals Easily Induced By

- DSC–FTIR Microspectroscopy Or Different Storage Conditions. *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences*. Vol 8(1):19–27.
- L. Lachman, H., Lieberman, and J. L. Kanig. 1986. *The Theory And Practise of Industrial Pharmacy*. Philadelphia : Lea & Febiger.
- Martin, A., Swarbrick, J., dan Cammarata, A. 1990. *Farmasi Fisik Dasar dan Kimia Fisik*. Jakarta:Universitas Indonesia Press.
- M. Aulton. 2002. *Pharmaceutics: The Science of Dosage form Design*. Churchill : Livingstone.
- M. Clugston., and R. Fleming. 2000. *Advanced Chemistry*. UK:Oxford Publishing.
- Mooter, G.V. 2011. The Use Of Amorphous Solid Dispersions: A Formulation Strategy To Overcome Poor Solubility And Dissolution Rate. *Drug Discovery Today: Technologies*. Vol9(2):79-85.
- Nielsen, L.H., Gordon, S., Holm, R. 2013. Preparation Of An Amorphous Sodium Furosemide Salt Improves Solubility And Dissolution Rate And Leads To A Faster T_{max} After Oral Dosing To Rats. *Eur J Pharm Biopharm*. Vol 85:942–951.
- Pankaj, S., dan Prakash, J. 2013. Solid Dispersion: An Overview. *Internasional Journal of Pharmaceutical Research and Bio- Science*. Vol 2(3): 114-43.
- Salustio, P. J., Feio, G., Figueirinhans, J. L., Pinto, J. F. and Marques, C. H. 2009. The Influence of The Preparation Method on The Inclusion of Model Drugs in a β -Cyclodextrin Cavity. *Europe Journal of Pharmacy and Biopharmaceutics*. Vol 71:377-386.
- Savjani., Ketan, T., Savjani, A. K., Gajjar., and Jignasa, K. S. 2012. Review Article Drug Solubility: Importance and Enhancement Techniques. *ISRN Pharmaceutics*.
- Sridhar I., Doshi A., Joshi B., Wankhede., and Doshi J. 2013. Solid Dispersions: an Approach to Enhance Solubility of Poorly Water Soluble Drug, *Journal of Scientific and Innovative Research*. Vol 2(3): 685-694.
- Stott, P.W., Williams, A.C., Barry, B.W. 1998. Transdermal Delivery From Eutectic Systems: Enhanced Permeation Of A Model Drug, Ibuprofen. *J Control Release*. Vol 50:297–308.
- Tong, W. Q. 2000. *Applications of Complexation in Formulation of Insoluble Compound, in Water Insoluble Drug Formation*. Englewood:Interpharm Press.
- U.S. Food and Drug Administration. 2015. Waiver Of In Vivo Bio-Availability And Bioequivalence Studies For Immediate Release Solid Oral Dosage Forms Based On A Biopharmaceutics Classification System. Diakses secara online di <http://www.fda.gov/AboutFDA/CentersOffices/OfficeofMedicalProductsandTobacco/CDER/ucm128219.html> (Diakses pada tanggal 7 Mei 2020).
- Valero, M., Tejedor, J., Rodriguez, L.J. 2007. Encapsulation Of Nabumetone By Means Of – Drug : (B-Cyclodextrin) :Polyvinylpyrrolidone Ternary Complex Formation. *Journal of Luminescence*. Vol 126(2007):297–302.
- V. Rajesh, B., S.H.Areefulla., V.Mallikarjun. 2009. Solubility and Dissolution Enhancement:

Volume 18 Nomor 2

An Overview. *Journal of Pharmacy Research*. Vol 3(1):141-145.

Yadav, S.K, Mishra, S., Mishra, B. 2012. Eudragit-Based Nanosuspension Of Poorly Water-Soluble Drug: Formulation And In Vitro-In Vivo Evaluation. *AAPS Pharm Sci Tech*. Vol 13:1031-1044