REVIEW ARTIKEL: PENINGKATAN KELARUTAN OBAT CARVEDILOL

Nurdiani Adiningsih, Dolih Gozali

Program Studi Sarjana Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Padjadjaran, Sumedang, Indonesia
nurdiani18001@mail.unpad.ac.id
diserahkan 15/06/2021, diterima 08/02/2022

ABSTRAK

Carvedilol adalah beta bloker non selektif dengan aktivitas penghambat reseptor alfa-1 yang sering diresepkan untuk pengobatan penyakit kardiovaskular. Carvedilol termasuk ke dalam BCS (*Bipharmaceutical Classification System*) kelas II dimana memiliki permeabilitas membran yang tinggi tetapi memiliki laju disolusi yang lambat karena kelarutan dalam air yang rendah. *Review* ini berisi tentang teknik peningkatan kelarutan dari carvedilol dengan melakukan pencarian literatur melalui jurnal nasional dan jurnal internasional. Berbagai jenis teknik peningkatan kelarutan obat telah diterapkan pada carvedilol seperti dispersi padat dengan berbagai metode preparasinya, c-MCMs, ko-kristalisasi, *cyclodextrin inclusion complex*, karbon dioksida superkritis, hidrotropi, p*olymeric microparticles*, pembentukan garam, dan nanopartikel. Dari semua teknik yang diterapkan telah terbukti dapat meningkatkan kelarutan dari carvedilol.
Kata kunci: Carvedilol, BCS kelas II, kelarutan

ABSTRACT

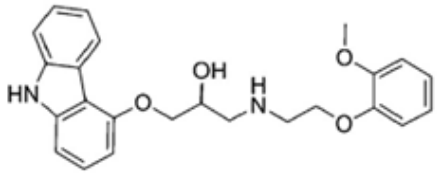
Carvedilol is a non-selective beta blocker with alpha-1 receptor blocking activity that is often prescribed for the treatment of cardiovascular disease. Carvedilol belongs to the BCS (Bipharmaceutical Classification System) class II which has high membrane permeability but has a slow dissolution rate due to low water solubility. This review contains techniques for increasing the solubility of carvedilol by conducting a literature search through national and international journals. Various types of drug solubility enhancement techniques have been applied to carvedilol such as solid dispersion with various preparation methods, c-MCMs, co-crystallization, cyclodextrin inclusion complex, supercritical carbon dioxide, hydrotropy, polymeric microparticles, salting, and nanoparticles. All the techniques have been shown to increase the solubility of carvedilol.
Keywords: *Carvedilol, BCS class II, solubility*

PENDAHULUAN

Rute pemberian oral adalah rute pemberian obat yang paling sering digunakan dan umumnya paling nyaman bagi pasien. Agar obat oral menjadi efektif, konsentrasi terapeutik dalam darah harus dicapai. Konsentrasi ini sebagian besar bergantung pada bioavailabilitasnya, yang sangat dipengaruhi oleh kecepatan dan tingkat absorpsi (Arregui *et al*, 2019). Lebih dari 70% bahan aktif farmasi (BAF) dalam pengembangan formulasi sangat hidrofobik dan sukar larut dalam air.

Kelarutan dalam air dan permeabilitas BAF sering dijadikan sebagai syarat utama untuk absorpsi yang cepat dan lengkap serta bioavailabilitas yang tinggi (Krstić *et al*, 2020; Arregui *et al*, 2019). Meningkatkan bioavailabilitas oral obat yang sukar larut dalam air dengan meningkatkan laju disolusi adalah salah satu hal yang menjadi tantangan dalam pengembangan obat (Planinšek *et al*, 2011).

Carvedilol (CV) (Gambar 1) adalah beta bloker non selektif dengan aktivitas penghambat reseptor alfa-1 yang sering diresepkan untuk



Gambar 1. Struktur molekul carvedilol ($C_{24}H_{26}N_2O_4$)

pengobatan penyakit kardiovaskular, seperti hipertensi ringan hingga sedang, penyakit jantung iskemik, pasca infark miokard, disfungsi ventrikel kiri dan gagal jantung kongestif yang ringan hingga parah. CV juga menunjukkan efek klinis tambahan seperti aktivitas antioksidan, inhibisi apoptosis, inhibisi proliferasi dan migrasi dari otot polos vaskular, aktivitas pemblokiran antagonis kalsium, stabilisasi dan peningkatan kontrol glikemik serta sensitivitas insulin pada pasien dengan hipertensi dan diabetes (Lee *et al*, 2013; Zhang *et al*, 2013; Planinšek *et al*, 2011).

Bioavailabilitas CV sangat terbatas (25-30%) karena kelarutannya yang praktis tidak larut dalam air dan menunjukkan kelarutan yang bergantung pada pH serta disolusinya membatasi absorpsi pada saluran gastrointestinal (Tapas *et al*, 2012; Planinšek *et al*, 2011). Biavailabilitas yang buruk juga dikarenakan CV mengalami metabolism jalur pertama yang ekstensif (Arregui *et al*, 2019). CV juga memiliki laju alir dan kompresibilitas yang buruk (Tapas *et al*, 2012).

CV termasuk ke dalam BCS (*Bipharmaceutical Classification System*) atau sistem klasifikasi biofarmasetika kelas II dimana memiliki permeabilitas membran yang tinggi tetapi memiliki laju disolusi yang lambat karena kelarutan dalam air yang rendah serta memiliki dosis peroral yang tinggi. Kelarutan CV dalam air ditemukan sangat rendah yaitu <1 µg/ml di atas pH 9,0, 23 µg/ml di pH 7, dan sekitar 100 µg/ml di pH 5 pada suhu kamar (Lee *et al*, 2013; Planinšek *et al*, 2011). Metode yang dapat digunakan untuk meningkatkan laju disolusi dan kelarutan meliputi: mikronisasi, dispersi padat, penggunaan ko-solven, surfaktan, agen kompleksasi, pembentukan ko-kristal, nanoteknologi, dan pembentukan garam obat (Zhang *et al*, 2013; Arregui *et al*, 2019). Sejumlah dispersi padat CV telah berhasil diformulasikan menggunakan polimer yang berbeda untuk meningkatkan kelarutannya (Krstić *et al*, 2020). Metode alternatif lain adalah dengan menyiapkan BAF dalam bentuk amorf (Zhang *et al*, 2013).

Dalam *review* ini akan membahas mengenai beberapa penelitian tentang teknik peningkatan kelarutan obat carvedilol.

METODE

Metode yang digunakan dalam artikel *review* ini yaitu dengan melakukan penelusuran literatur melalui jurnal nasional dan jurnal internasional yang diakses dari laman penyedia jurnal seperti Elsevier Jurnal, *Google Scholar*, dan *PubMed* dengan rentang publikasi dari tahun 2011 hingga 2021. Pencarian literatur lainnya dilakukan dari daftar pustaka jurnal acuan yang berkaitan dengan peningkatan kelarutan carvedilol.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dispersi Padat

Dispersi padat didefinisikan sebagai bentuk sediaan farmasi di mana obat didispersikan dalam matriks inert biologis, baik dalam bentuk amorf, molekuler dan / atau mikrokristalin yang bertujuan untuk meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitas. Matriks hidrofilik ini, disebut

juga 'pembawa' yang mempengaruhi karakteristik dari formulasi dispersi padat. Pembawa sebaiknya memiliki berat molekul yang tinggi dan glass transition temperature (Tg) atau suhu transisi yang tinggi untuk meminimalkan mobilitas molekul dan kompatibilitas obat yang memadai (Lee *et al*, 2013; Arregui *et al*, 2019). Karena polimer dapat berfungsi ganda sebagai penstabil dan pembawa, dispersi padat polimer dianggap sebagai cara yang efisien untuk mengatasi kelarutan BAF yang rendah (Krstić *et al*, 2020). Penggabungan surfaktan ke dalam dispersi padat dapat meningkatkan kelarutan obat BCS kelas II dengan meningkatkan keterbasahannya (Arregui *et al*, 2019). Dispersi padat meningkatkan profil kelarutan dan disolusi obat hidrofobik melalui beberapa mekanisme, seperti peningkatan porositas partikel, pengurangan aglomerasi dan ukuran partikel, peningkatan keterbasahan dan akses pelarut karena peningkatan luas permukaan (Lee *et al*, 2013).

Metode preparasi untuk dispersi padat:

1. Evaporasi pelarut

Dispersi obat hidrofobik dalam matriks inert amorf umumnya terjadi dengan menggunakan pelarut organik. Obat hidrofobik dan pembawa hidrofilik dilarutkan dalam pelarut organik, dilanjutkan dengan penguapan untuk memperoleh dispersi padat. Komponen tidak terpapar suhu tinggi, sehingga metode ini cocok untuk memproses zat termolabil (Lee *et al*, 2013). Metode ini dapat diterapkan secara industri karena proses yang cepat dan tidak ada obat yang hilang (Planinšek *et al*, 2011). Namun, dengan penggunaan pelarut organik, masalah toksisitas, bahaya keselamatan kerja, dan residu pelarut perlu ditangani, sehingga langkah pengeringan sekunder sangat penting untuk dilakukan (Lee *et al*, 2013).

2. Peleburan atau metode fusi

Metode ini melibatkan pemanasan obat dan pembawa di atas suhu leleh atau suhu transisi, diikuti dengan pencampuran dan pendinginan. Meskipun metode ini tidak menggunakan pelarut organik, dan tidak mengalami masalah residu pelarut, metode ini memiliki kekurangannya sendiri, seperti terjadinya degradasi termal, sublimasi, pemisahan fasa, presipitasi polimorfik, dan kesenjangan kelarutan (*miscibility gaps*). Selain itu, dibutuhkan pembawa hidrofilik dalam jumlah yang besar pada preparasi dispersi padat dengan metode konvensional ini untuk meningkatkan kelarutan obat yang sulit larut dalam air (Lee *et al*, 2013).

3. Spray-drying method

Metode ini merupakan metode baru dengan memanfaatkan rasio antara pembawa dengan massa obat yang relatif rendah dan tidak menggunakan pelarut organik yang memiliki potensi bahaya. Dispersi padat yang dihasilkan dengan metode ini tidak mengubah bentuk kristal obat sehingga masalah ketidakstabilan fisik yang terkait dengan dispersi padat konvensional dapat dihindari. Sehingga peningkatan kelarutan CV terjadi bukan karena transformasi dari bentuk kristal menjadi keadaan amorf, melainkan disebabkan oleh perlekatan PVP K30 (polimer hidrofilik) dan surfaktan yang berperan sebagai pembawa pada permukaan mikrokristal CV (partikel obat yang terdispersi), sehingga mengubah obat hidrofobik menjadi bentuk hidrofilik dengan tetap mempertahankan kristalinitasnya. Perlekatan tersebut mengakibatkan terjadinya peningkatan kelarutan serta disolusi dari CV. Beberapa keunggulan skala industri pada metode ini dibandingkan metode konvensional yaitu tidak memerlukan tahap pengeringan sekunder untuk menghilangkan sisa pelarut organik, mencegah kemungkinan ledakan pelarut organik selama

pengerjaan, ramah lingkungan karena tidak digunakannya pelarut organik, dan lebih ekonomis karena rasio pembawa terhadap obat yang relatif rendah (Lee *et al*, 2013).

4. Spherical agglomeration technique

Teknik ini digunakan untuk meningkatkan laju alir dan kompresibilitas dari serbuk obat, kemudian polimer yang ditambahkan berfungsi untuk memodifikasi pelepasannya. Teknik ini dilakukan dengan beberapa metode, yaitu: 1) sistem penggantian pelarut, 2) *quasi-emulsion solvent diffusion system* (QESD), 3) sistem difusi ammonia, 4) teknik netralisasi, teknik QEDS merupakan teknik yang paling umum digunakan dengan menggunakan tiga pelarut: 1) pelarut yang baik – pelarut yang dapat melarutkan BAF, 2) pelarut yang buruk – pelarut yang tidak melarutkan BAF, 3) cairan penghubung – pelarut yang melarutkan BAF dan tidak bercampur dengan pelarut yang buruk tetapi dapat bercampur dengan pelarut yang baik. Ketika cairan penghubung ditambah pelarut yang baik yang mengandung BAF dituangkan ke dalam pelarut yang buruk di bawah pengadukan maka akan menginduksi kritalisasi obat dan diikuti oleh aglomerasi (Tapas *et al*, 2012).

Teknologi Koamorf

BAF kristal memiliki kemurnian tinggi dan stabil secara fisik serta kimia, akan tetapi karena kelarutan dan laju disolusi yang rendah membuat BAF amorf menjadi alternatif karena sifatnya yang lebih mudah larut (Krstić *et al*, 2020). Bentuk molekul obat dalam keadaan amorf metastabil secara termodinamika karena tingkat energinya yang lebih tinggi, sehingga terdapat potensi pengendapan obat menjadi berbagai bentuk polimorfnya selama proses penanganan dan penyimpanan, dimana perubahan bentuk tersebut memiliki tingkat kelarutan dan bioavailabilitas yang berbeda (Lee *et al*, 2013). Penggunaan berbagai eksipien digunakan untuk menstabilkan BAF amorf (Krstić *et al*, 2020).

Carboxylated ordered mesoporous carbon microparticles (c-MCMs)

Salah satu teknologi yang populer sebagai penstabil obat amorf adalah adsorpsi pada bahan mesopori. Bahan karbon mesopori memberikan luas permukaan spesifik yang lebih tinggi, volume pori yang lebih besar dan kapasitas adsorpsi yang lebih kuat dibandingkan dengan bahan mesopori lainnya (Zhang *et al*, 2013). Matriks karbon mesopori biokompatibel dan stabil terhadap biotransformasi serta menunjukkan peningkatan keterbasahan pada lingkungan berair (Zhao *et al*, 2012). Saluran pori skala nano dari pembawa mesopori mengubah keadaan BAF kristal menjadi keadaan amorf, yang diketahui meningkatkan kelarutan obat. Perbedaan kelarutan antara BAF-c-MCMs dengan BAF amorf dikatkan dengan ukuran partikel BAF. Semakin kecil ukuran partikel BAF hingga kisaran nanometer maka akan semakin meningkatkan kelarutan dan profil pelepasan obat sehingga dapat meningkatkan laju disolusi. BAF-c-MCMs juga memiliki luas permukaan yang tinggi sehingga mudah menembus ke dalam saluran pori pembawa dan mempercepat pelepasan obat (Zhang *et al*, 2013).

Ko-kristalisasi

Ko-kristal merupakan bahan kristal homogen yang secara struktural mengandung dua atau lebih komponen dalam jumlah tertentu. Komponen ko-kristal adalah molekul netral yang solid pada suhu kamar. Sehingga ko-kristal pada farmasi adalah ko-kristal dengan salah satu komponen ko-kristal merupakan BAF dan kompenen lainnya disebut sebagai koformer (Sevukarajan dan Tanuja, 2011). Sifat fisikokimia

senyawa dapat ditingkatkan dengan membentuk ko-kristal melalui ko-kristalisasi. Ko-kristalisasi dengan senyawa yang dapat diterima secara farmasi tidak akan mempengaruhi aktivitas farmakologi dari BAF tetapi dapat meningkatkan sifat fisiknya, seperti kelarutan, higroskopisitas, dan kekompakan (Thenge *et al*, 2019).

Cyclodextrin inclusion complex atau kompleks inklusi siklodekstrin

Siklodekstrin adalah siklik (α-1,4)-oligosakarida dari α-D-glukopiranosa yang relatif hidrofobik pada pusatnya dan memiliki permukaan luar yang hidrofilik. β-siklodekstrin digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat dengan pembentukan kompleks inklusi (Zoghbi *et al*, 2017). β-siklodekstrin dan turunannya (2-hidroksipropil-β-siklodekstrin atau HP-β-CD dan sulfobutil eter-β-siklodekstrin atau SB-β-CD) merupakan senyawa yang paling umu diguanakan dalam kompleks inklusi (Dandawate *et al*, 2012; Wang *et al*, 2011; Nguyen *et al*, 2013; Xu *et al*, 2014; Wang *et al*, 2014).

Karbon dioksida superkritis

Fluida superkritis diperoleh ketika fluida dikompresi di atas tekanan kritisnya dan dipanaskan di atas suhu kritisnya. Terdapat berbagai macam fluida superkritis seperti air, sulfur dioksida, karbon dioksida, dll. Salah satu fluida yang paling banyak digunakan yaitu karbon dioksida karena memiliki suhu kritis (304.25 K) dan tekanan kritis (7.38 MPa) yang rendah (Das *et al*, 2016). Dalam kondisi superkritis, fluida memiliki sifat di antara likuid dan gas. Contohnya, koefisien difusi sc-CO_2 relatif mirip dengan gas dan densitas sc-CO_2 relatif mirip dengan fluid. Sc-CO_2 juga inert dan tidak meninggalkan residu karena tidak menggunakan pelarut organik dan tidak mudah terbakar (Özçelik dan Yurtcan, 2019).

Hidrotropi

Hidrotropi adalah proses pelarutan di mana sejumlah besar zat terlarut kedua ditambahkan untuk meningkatkan kelarutan zat terlarut pertama. Agen hidrotropik adalah garam ionik organik dari berbagai asam organik, misalnya natrium benzoat, urea, dan natrium asetat. Keuntungan utama dari metode ini yaitu hanya dibutuhkan agen hidrotropik dalam jumlah yang kecil untuk meningkatkan kelarutan obat (Nidhi *et al*, 2011).

Polymeric microparticles

Dalam mikropartikel, ukuran partikel obat berkurang, keterbasahan dan dispersibilitas obat ditingkatkan; oleh karena itu, disolusi obat meningkat (Bhosale *et al*, 2012).

Pembentukan garam

Dibandingkan dengan kristal multikomponen lainnya, seperti ko-kristal atau campuran eutektik, bentuk garam merupakan bentuk solid yang disarankan untuk mencapai peningkatan kelarutan. Peningkatan kelarutan dengan metode ini dari 100 hingga 2000 kali lipat telah dilaporkan (Mittapalli *et al*, 2015).

Nanopartikel

Mikronisasi kristal obat dengan berbagai mekanisme ke ukuran yang lebih rendah dapat meningkatkan disolusi obat. Menurut persamaan Noyes-Whitney, laju disolusi meningkat dengan peningkatan luas permukaan spesifik. Dan menurut persamaan Ostwald-Freundlich, kelarutan meningkat dengan menurunnya ukuran partikel. Metode untuk menyiapkan nanokristal dibagi menjadi metode *top-down* dan *bottom-up.* Saat ini, metode yang paling sesuai untuk skala industri adalah metode *top-down*. Dua proses utama dalam metode tersebut yaitu *ball milling*

dan homogenisasi tekanan tinggi, baik dalam media pereduksi berair maupun tidak. Kerugian dari *ball milling* adalah waktu penggilingan yang relatif lama untuk bahan obat yang keras, kemampuan *scaling up* yang terbatas, dan potensi kontaminasi bahan penggilingan karena adanya erosi (Sadr dan Nabipour, 2013).

Tabel 1. Teknik peningkatan kelarutan carvedilol

Teknik	Metode	Hasil	Referensi
Dispersi padat	Kristal CV disiapkan dengan air dan rasio polivinilpirrolidon (PVP K30) yang rendah sebagai pembawa hidrofilik inert dan Tween 80 sebagai surfaktan dengan *spray-drying technique*, tanpa menggunakan pelarut organik.	Kelarutan CV di dalam dispersi padat dengan secara signifikan menunjukkan peningkatan dibandingkan dengan serbuk CV. Rasio terbaik CV:PVPK30:Tween yaitu 12:4:2.	(Lee *et al*, 2013)
	Dispersi padat dibuat dengan metode fusi dengan mencampurkan pelarut Gelucire 44/14 dan Gelucire 50/13 dengan konsentrasi berbeda, mikrokristalin selulosa dan amorf silika ditambahkan untuk mendapatkan serbuk dengan aliran bebas. Vitamin E TPGS ditambahkan ke dalam campuran untuk pengujian laju disolusi kedua.	Peningkatan bioavailabilitas CV-Gelucire-TPGS ditunjukkan dengan tingginya kadar CV yang ditemukan dalam plasma. AUC meningkat 1,4 kali lipat.	(Arregui *et al*, 2019)
	Evaporasi pelarut dalam evaporator dan adsorpsi dari larutan aseton digunakan sebagai metode untuk memuat CV dalam pori Sylysia (impregnasi SiO_2).	Terjadi penurunan ukuran partikel dan peningkatan luas permukaan jika dibandingkan dengan CV murni, sudut kontak dan penetrasi pelarut ke dalam sampel menunjukkan peningkatan keterbasahan CV murni. Struktur amorf berkontribusi dalam peningkatan laju disolusi dari dispersi padat.	(Planinšek *et al*, 2011)
	CV diaglomerasi dengan quasi-emulsion solvent diffusion system (QESD) dengan mencampurkan larutan CV dalam aseton dan diklorometana ditambahkan tetes demi tetes ke dalam larutan polimer hidrofilik (PVP K30, 1.5-9% b/v) dalam air destilasi dan diaduk terus menerus dengan mechanical stirrer hingga terbentuk aglomerat.	Aglomerat bulat CV menunjukan peningkatan laju alir dan kompaktibiltas yang drastis karena pengurangan friksi antar partikel. Aglomerat yang terbentuk juga memiliki stabilitas yang baik, PVP K30 meningkatkan laju disolusi dan kelarutan dari CV secara signifikan jika dibandingkan dengan CV murni.	(Tapas *et al*, 2012)

Teknik	Metode	Hasil	Referensi
Carboxylated ordered mesoporous carbon microparticles (c-MCMs)	*Mesoporous carbon microparticles* (MCMs) dibuat menggunakan sukrosa sebagai sumber karbon dan silika mesopori sebagai cetakan. MCMs ditambahkan ke campuran asam sulfat dan nitrat pekat dan didapatkan c-MCMs, CV dimuat kedalamnya dengan prosedur keseimbangan adsorpsi dan penguapan pelarut, CV-c-MCMs dibuat menjadi tablet.	CV-c-MCMs menghasilkan peningkatan kelarutan dalam air 3,5 kali lipat dibandingkan dengan kristal carvedilol, uji disolusi in vitro menunjukkan laju disolusi CV yang dilepaskan dari c-MCM secara signifikan lebih cepat dibandingkan dengan CAR kristal.	(Zhang *et al*, 2013)
Ko-kristalisasi	Ko-kristal CV dibuat menggunakan koformer seperti asam suksinat, asam fumarat dan asam oksalat dengan metode evaporasi pelarut.	Ko-kristal menunjukkan peningkatan yang signifikan dalam kelarutan dan laju disolusi dibandingkan dengan CV murni. Ko-kristal CV juga menunjukkan peningkatan sifat aliran dibandingkan dengan CV murni.	(Thenge *et al*, 2019)
	Ko-kristal disiapkan dengan menggunakan hidroklorotiazida (HCT), obat diuretik, sebagai koformer dengan perbandingan CV-HCT (2:0.5)	Kelarutan ko-kristal meningkat secara signifikan (7,3 kali) dan disolusi (*in vitro*) meningkat 2,7 kali dibandingkan dengan CV murni.	(Eesam *et al*, 2020)
Cyclodextrin inclusion complex	Kombinasi dua metode: kompleks inklusi menggunakan hidroksipropil-β-siklodekstrin (HPβCD) dengan dispersi solid menggunakan dua pembawa: poloksamer 188 (PLX) dan polivinilpirrolidon K-30 (PVP). Keduanya disiapkan menggunakan metode evaporasi pelarut.	Hasil menunjukkan peningkatan kelarutan yang lebih tinggi secara signifikan 22 hingga 70 kali lipat dibandingkan dengan obat murni.	(Zoghbi *et al*, 2017)
Karbon dioksida superkritis	Berbagai jenis bahan silika yaitu SBA-15, MCM-41 dan MCM-48 disintesis dan digunakan sebagai pembawa obat.	Kelarutan CV dalam sc-CO_2 berubah dengan adanya peningkatan suhu dan tekanan. Hasil menunjukkan bahwa peningkatan tekanan dan suhu dapat meningkatkan kelarutan CV.	(Shojaee *et al*, 2013)
Hidrotropi	Dispersi padat hidrotropik dibuat menggunakan natrium benzoat, nikotinamida, dan natrium sitrat dengan perbandingan 20:15:5 yang dilarutkan dalam air dan CV ditambahkan ke dalamnya pada suhu 50°C.	Laju disolusi dari dispersi padat hidrotropik yang disiapkan meningkat (99% dalam 1 menit) dibandingkan dengan sediaan yang dipasarkan.	(Chikhle *et al*, 2016)
Polymeric microparticles	Polymeric microparticles CV dibuat dengan polivinilpirrolidon K30 (polimer hidrofilik) dengan atau tanpa penambahan adsorben seperti Aerosil 200 dan/atau Sylysia 350 dengan menggunakan teknik pengeringan semprot.	CV berubah dari keadaan kristal menjadi amorf dengan pengeringan semprot dan menunjukkan peningkatan yang signifikan dari kelarutan serta laju disolusi dibandingan dengan obat murni.	(Bhosale *et al*, 2012)

Teknik	Metode	Hasil	Referensi
Pembentukan garam	Perbedaan pKa antara CV dan asam yang dipilih lebih besar dari 3, yaitu asam oksalat (OXA), asam benzoat (BZA), asam mandelat (MDA) dan asam fumarat (FUMA) dan disiapkan dengan evaporasi pelarut.	Semua garam CV menunjukkan kelarutan yang lebih tinggi dalam larutan dapar fosfat pH 6,8 dibandingkan dengan obat CV murni.	(Hiendrawan *et al*, 2017)
Nanopartikel	Nanopartikel CV disiapkan dengan metode ultrasonik.	Nanopartikel berhasil dibuat dan studi IR menunjukkan bahwa ikatan tidak berubah. Dengan berkurangnya ukuran partikel maka kelarutan akan semakin meningkat.	(Sadr dan Nabipour, 2013)

SIMPULAN

Kelarutan merupakan parameter yang penting untuk meningkatkan biovailabilitas oral carvedilol untuk dapat mencapai efek terpeutik yang efektif. Karena carvedilol praktis tidak larut dalam air sehingga hanya memiliki bioavailabilitas 25-30%. Berbagai jenis teknik peningkatan kelarutan obat telah diterapkan pada carvedilol seperti dispersi padat dengan berbagai metode preparasinya, *carboxylated ordered mesoporous carbon microparticles* (c-MCMs), ko-kristalisasi, *cyclodextrin inclusion complex*, karbon dioksida superkritis, hidrotropi, polymeric *microparticles*, pembentukan garam, dan nanopartikel. Dari semua teknik yang diterapkan telah terbukti dapat meningkatkan kelarutan dari carvedilol.

DAFTAR PUSTAKA

Arregui, J.R., Kovvasu, S.P., Kunamaneni, P., Betageri, G.V. 2019. Carvedilol solid dispersion for enhanced oral bioavailability using rat model. *J. Appl. Pharm*. Sci. 9: 42–50.

Bhosale, P., Pore, Y., Sayyad, F. 2012. Preparation of amorphous carvedilol polymeric microparticles for improvement of physicochemical properties. J. *Pharm. Investig*. 42: 335–344.

Chikhle H, Pandey V, Ganeshpurkar A, Dubey N, Bansal D. 2016. Solubility enhancement of carvedilol using mixed hydrotropy. *Asian J Biomater Res*. 2(2):62–5.

Dandawate PR, Vyas A, Ahmad A, Banerjee S, Deshpande J, Swamy KV. 2012. Inclusion complex of novel curcumin analogue CDF and β-cyclodextrin (1: 2) and its enhanced in vivo anticancer activity against pancreatic cancer. *Pharm Res*. 29(7):1775–86.

Daş, E., S. Alkan Gürsel, L. Işıkel Şanlı. 2016. Comparison of two different catalyst preparation methods for graphene nanoplatelets supported platinum catalysts. *Int. J. Hydrogen Energy*. 41(23): 9755–9761.

Eesam, S., Bhandaru, J.S., Naliganti, C., Bobbala, R.K., Akkinepally, R.R. 2020. Solubility enhancement of carvedilol using drug–drug cocrystallization with hydrochlorothiazide. *Future J. Pharm*. Sci. 6: 77.

Hiendrawan, S., Widjojokusumo, E., Veriansyah, B., Tjandrawinata, R.R. 2017. Pharmaceutical Salts of Carvedilol: Polymorphism and Physicochemical Properties. *AAPS PharmSciTech* 18: 1417–1425.

Khan, S., Ali, W., Rahman, N.U., Shah, S.M.M., Khan, J., Shah, S.M.H., Hussain, Z. 2016. Self-Assembled Biodegradable Polymeric

Nanoparticles With Improved Solubility Of Carvedilol: Preparation, Characterisation And In Vitro Release Kinetics. *Int. J. Pharm. Sci. Res*. 7: 16.

Krstić, M., Manić, L., Martić, N., Vasiljević, D., Mračević, S.Đ., Vukmirović, S., Rašković, A. 2020. Binary polymeric amorphous carvedilol solid dispersions: In vitro and in vivo characterization. *Eur. J. Pharm. Sci.* 150: 105343.

Lee, S.N., Poudel, B.K., Tran, T.H., Marasini, N., Pradhan, R., Lee, Y.I., Lee, D.W., Woo, J.S., Choi, H.-G., Yong, C.S., Kim, J.O. 2013. A novel surface-attached carvedilol solid dispersion with enhanced solubility and dissolution. *Arch. Pharm. Res*. 36: 79–85.

Mittapalli S, Mannava MKC, Khandavilli UBR, Allu S, Nangia A. 2015. Soluble salts and cocrystals of clotrimazole. *Cryst Growth Des*. 15:2493–504.

Nguyen TA, Liu B, Zhao J, Thomas DS, Hook JM. 2013. An investigation into the supramolecular structure, solubility, stability and antioxidant activity of rutin/ cyclodextrin inclusion complex. *Food Chem*. 136(1):186–92.

Nidhi K, Indrajeet S, KhushbooM, Gauri K, Sen DJ. 2011. Hydrotropy: a promising tool for solubility enhancement: a review. *Int J Drug Dev Res.*

Özçelik, N., Yurtcan, A., 2019. Drug loading with supercritical carbon dioxide deposition on different silica derivatives: Carvedilol study. *J. Drug Deliv. Sci. Technol*. 53: 101213.

Planinšek, O., Kovačič, B., Vrečer, F. 2011. Carvedilol dissolution improvement by preparation of solid dispersions with porous silica. *Int. J. Pharm*. 406: 41–48.

Sadr, M.H., Nabipour, H. 2013. Synthesis and identification of carvedilol nanoparticles by ultrasound method. *J. Nanostructure Chem*. 3: 26.

Sevukarajan M, Tanuja B. 2011. Synthesis and characterization of pharmaceutical cocrystals. (Aceclofenac-Nicotinamide). *J Pharm Sci Res*. 3:1288-93.

Shojaee, S.A., H. Rajaei, A.Z. Hezave. 2013. Experimental investigation and modeling of the solubility of carvedilol in supercritical carbon dioxide. *J. Supercrit. Fluids* 81. 42–47.

Tapas, A., Kawtikwar, P., Sakarkar, D. 2012. An Improvement In Physicochemical Properties of Carvedilol Through Spehерically Agglomerated Solid Dispersions With PVP K30. *Acta Poloniae Pharmaceutica - Drug Research.* 69: 299 –308.

Thenge, R., Patel, R., Kayande, N., Mahajan, N. 2019. Co-Crystals of Carvedilol: Preparation, Characterization and Evaluation. *Int. J. Appl. Pharm.* 42–49.

Wang J, Cao Y, Sun B, Wang C. 2011. Characterisation of inclusion complex of trans-ferulic acid and hydroxypropyl-β-cyclodextrin. *Food Chem.* 124(3):1069–75.

Wang D, Chen G, Ren L. 2016. Preparation and characterization of the sulfobutylether-β-cyclodextrin inclusion complex of amiodarone hydrochloride with enhanced oral bioavailability in fasted state. *AAPS PharmSciTech*. 1–10.

Xu C, Tang Y, Hu W, Tian R, Jia Y, Deng P. 2014 Investigation of inclusion complex of honokiol with sulfobutyl ether-β-cyclodextrin. *Carbohydr Polym*. 113:9–15.

Zhang, Y., Zhi, Z., Li, X., Gao, J., Song, Y. 2013. Carboxylated mesoporous carbon microparticles as new approach to improve

the oral bioavailability of poorly water-soluble carvedilol. *Int. J. Pharm.* 454: 403–411.

Zhao, J., Zhang, W., Sherrell, P., Razal, J.M., Huang, X., Minett, A.I., Chen, J., 2012. Carbon nanotube nanoweb–bioelectrode for highly selective dopamine sensing. *Appl. Mater. Interfaces.* 4: 44–48.

Zonghbi, A., Geng, T., Wang, B. 2017. Dual Activity of Hydroxypropyl-β-Cyclodextrin and Water-Soluble Carriers on the Solubility of Carvedilol. *AAPS PharmSciTech*.