

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Rute oral merupakan rute yang paling sering digunakan untuk administrasi obat. Rute oral dipilih karena memiliki berbagai keuntungan dibandingkan rute yang lain yaitu aman, tidak invasif, mudah dan nyaman digunakan, dan bisa digunakan sendiri oleh pasien. Selain memberikan kemudahan kepada pasien, sediaan padat oral seperti tablet dan kapsul juga memberikan keuntungan seperti kemudahan produksi, biaya produksi rendah, stabilitas tinggi, dan dapat menutupi rasa tidak enak akibat obat (Krishnaiah, 2010; Tambosi *et al.*, 2018). Namun ada beberapa masalah mengenai pengembangan dan produksi skala besar dari sediaan padat oral yaitu bioavailabilitas obat yang buruk (Savjani *et al.*, 2010; Tambosi *et al.*, 2018). Bioavailabilitas oral dipengaruhi oleh beberapa faktor yaitu kelarutan dalam air, permeabilitas obat, *first-pass metabolism*, laju disolusi, metabolisme presistemik dan mekanisme efluks. Faktor yang paling sering menyebabkan bioavailabilitas oral yang rendah adalah kelarutan dalam air yang buruk dan permeabilitas yang rendah (Sakaeda *et al.*, 2011; Wenlock *et al.*, 2003; Vieth *et al.*, 2004; Savjani *et al.*, 2010; Krishnaiah, 2010).

Lebih dari 40% NCE (*New Chemical Entities*) yang dikembangkan dalam industri farmasi, sebagian besar tidak larut dalam air (Lipinski *et al.*, 2001; Giliyar *et al.*, 2006; Krishnaiah, 2010; Savjani *et al.*, 2010; Kalepu dan Nekkanti, 2015). Obat-obat tersebut antara lain pioglitazon, natrium diklofenak, asam p-metoksisinamat (APMS), carvedilol, meclizin dan teofilin (Wen *et al.*, 2003; Beloshe *et al.*, 2010; Das dan Subuddhi, 2015; Amalia, 2016; Ghosh dan Vasudevan, 2011; Das *et al.*, 2018).

Kelarutan merupakan salah satu parameter penting untuk mencapai konsentrasi obat yang diinginkan saat mencapai sirkulasi sistemik sehingga memberikan respon farmakologi. Obat yang memiliki kelarutan buruk biasanya membutuhkan dosis yang lebih tinggi untuk mencapai konsentrasi plasma terapeutik setelah diberikan secara oral (Savjani *et al.*, 2010). Suatu obat yang memiliki kelarutan buruk menyebabkan absorpsi obat menjadi lambat sehingga bioavailabilitasnya rendah. (Savjani *et al.*, 2010; Shargel *et al.*, 2017; Ekowati *et al.*, 2017).

Secara garis besar, peningkatan kelarutan obat dapat dilakukan melalui pendekatan formulasi dan pendekatan kimia. Beberapa cara yang telah digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat sukar larut antara lain pengecilan ukuran partikel, pembentukan garam, dispersi solid, penambahan surfaktan dan pembentukan kompleks (Bargezar-jalali *et al.*, 2009; Savjani *et al.*, 2012). Pembentukan kompleks meliputi kompleks metal, kompleks inorganik dan kompleks inklusi (Sinko dan Singh, 2017).

Kompleks inklusi merupakan salah satu cara yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat dalam air. Kompleks inklusi merupakan kompleks kimia yang terdiri dari molekul *guest* dan molekul *host*. Kompleks inklusi yang terbentuk distabilkan oleh ikatan intermolekul lemah yang bersifat *reversibel* seperti ikatan *Van der Waals* dan ikatan hidrogen. Kompleks inklusi dapat terbentuk apabila molekul *guest* memiliki bentuk dan struktur yang cocok dengan molekul *host*. Ada beberapa keuntungan dalam penggunaan kompleks inklusi antara lain meningkatkan disolusi dan kelarutan obat, meningkatkan bioavailabilitas obat, meningkatkan stabilitas obat dan menutupi rasa tidak enak dari obat (Vyas *et al.*, 2009). Molekul *host* yang biasanya digunakan dalam pembentukan kompleks inklusi adalah siklodektrin (Frank, 1975; Bekers *et al.*, 1991; Loftsson *et al.*, 2005; Loftsson *et al.*, 2018).

Siklodekstrin merupakan oligosakarida siklik, yang mengandung paling sedikit enam D-(+)-glikopiranososa yang terikat pada α -1,4-*linkages* dan berbentuk seperti kerucut atau toroidal. Siklodekstrin memiliki dua sifat yaitu pada bagian luar bersifat hidrofilik dan bagian dalam bersifat hidrofobik. Pada umumnya, siklodekstrin terbentuk dengan perbandingan 1:1 antara molekul *host* dan *guest* (Bekers *et al.*, 1991; Bestari, 2014; Saokham *et al.*, 2018). Siklodekstrin dapat digunakan untuk memperbaiki sifat fisikokimia suatu obat seperti kelarutan, ukuran partikel, habit kristal, dan *thermal behaviour* sehingga dapat membentuk bentuk amorf yang lebih larut air. Hidrofilisitas siklodekstrin yang tinggi mampu meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitas obat dengan kelarutan rendah dalam air (Patil *et al.*, 2010).

Siklodekstrin terdiri dari beberapa jenis salah satunya adalah β -siklodekstrin (Bekers *et al.*, 1991; Challa *et al.*, 2005; Bestari, 2014; Saokham *et al.*, 2018). Senyawa β -siklodekstrin merupakan salah satu jenis siklodekstrin yang memiliki 7 D-(+)-glikopiranososa yang terikat pada α -1,4-*linkages*. Kelarutan β -siklodekstrin dalam air kecil yaitu 18,5 mg/ml (25°C) dibandingkan dengan derivat siklodekstrin yang lain (Bekers *et al.*, 1991; Saokham *et al.*, 2018). Kelarutan yang kecil ini disebabkan banyaknya ikatan hidrogen intramolekular di antara gugus hidroksi kedua yang berakibat penghambatan hidrasi dan struktur *rigid* pada siklodekstrin. Kelarutan senyawa β -siklodekstrin yang rendah kurang mampu untuk meningkatkan kelarutan obat. Senyawa β -siklodekstrin memiliki efek nefrotoksik cukup tinggi sehingga tidak diberikan secara parenteral. Senyawa β -siklodekstrin dapat membentuk kompleks inklusi bersama senyawa yang memiliki cincin aromatis atau heterosiklik (Isadiartuti dan Martodihardjo, 2007).

Senyawa β -siklodekstrin memiliki senyawa turunan terhidroksi alkali yaitu hidroksipropil- β -siklodekstrin. Hidroksipropil- β -siklodekstrin merupakan turunan dari β -siklodekstrin dengan berat molekul 1400,2 dan

diameter internal rongganya 6,0 Å dengan ketinggian sebesar 8 Å (Bekers *et al.*, 1991; Saokham *et al.*, 2018). Hidroksipropil- β -siklodekstrin memiliki kelarutan dalam air lebih baik yaitu lebih dari 600 mg/ml (25°C) daripada β -siklodekstrin (Bekers *et al.*, 1991). Selain itu, hidroksipropil- β -siklodekstrin memiliki nefrotoksisitas lebih kecil dibandingkan dengan β -siklodekstrin (Bekers *et al.*, 1991; Jambhekar dan Breen, 2018). Pembentukan kompleks inklusi dapat dilakukan melalui beberapa metode antara lain kopresipitasi, *slurry complexation*, *freeze drying*, *solvent evaporation*, *damp mixing*, ekstrusi, kompleks pasta/*kneading*, *dry mixing*, *co-grinding*, *microwave irradiation*, *co-precipitation* dan lain-lain (Bekers *et al.*, 1991; Patil *et al.*, 2010).

Microwave irradiation dan *co-precipitation* merupakan metode pembentukan kompleks inklusi. *Microwave irradiation* merupakan irradiasi elektromagnetik dengan rentang 0,3-300 GHz dan panjang gelombang 1 cm - 1 m. Oven *microwave* dan reaktor *microwave* untuk sintesis kimia umumnya dioperasikan pada frekuensi 2,45 GHz dengan panjang gelombang 12,25 cm. Ada dua mekanisme pemanasan dalam *microwave irradiation* yaitu polarisasi dipolar dan konduksi ionik. Pemanasan tersebut memberikan energi panas yang digunakan untuk mempercepat terjadinya reaksi. Ada beberapa keuntungan dari metode *microwave irradiation* antara lain suhu reaksi lebih tinggi, waktu reaksi lebih cepat, hasil akhir yang diperoleh lebih tinggi, pemanasan lebih cepat, efisien dan merata sehingga reaksi terjadi lebih cepat (Kappe, 2005; Jauhari *et al.*, 2012).

Metode *co-precipitation* merupakan metode pembentukan kompleks inklusi dengan cara melarutkan bahan aktif dan polimer pada pelarut lalu ditambahkan anti-solven. Dalam kasus ini, polimer yang digunakan adalah siklodesktrin. Proses *co-precipitation* bergantung pada transisi yang cepat pada bahan aktif dan siklodekstrin dari satu pelarut ke pelarut yang lain (Patil *et al.*, 2010). Bahan aktif dan siklodekstrin ditempatkan pada dua kondisi

yang berbeda yaitu kondisi pertama bahan aktif-pelarut dalam pelarut biasa dan kondisi kedua bahan aktif-siklodekstrin tidak larut dalam antisolven. Penambahan antisolven menyebabkan dispersi padat siklodekstrin dan bahan aktif berada dalam keadaan *glassy* pada lumpuran (*slurry*) yang telah terbentuk. Metode ini sudah berhasil dalam menghasilkan dispersi padat amorf pada obat-obatan yang memiliki kelarutan buruk (Mann *et al.*, 2018). Metode *co-precipitation* memberikan keuntungan dalam pembuatan dispersi solid dibandingkan metode lain yaitu peningkatan suhu tanpa mendegradasi obat maupun *carrier*, alat dan energi yang digunakan sedikit, pelarut yang digunakan sedikit, dan pencucian dapat digunakan untuk menghilangkan sisa pelarut (Sertsou *et al.*, 2002).

Kompleks inklusi yang telah terbentuk dapat dideteksi melalui karakterisasi kompleks. Karakterisasi kompleks inklusi digunakan untuk mengetahui pembentukan kompleks inklusi sudah sempurna. Karakterisasi kompleks inklusi dapat dibuktikan dengan *Differential Scanning Calorimetry* (DSC), spektroskopi FTIR, *curve-fitting analysis*, *X-ray powder diffraction* (XRPD), spektrofotometri UV dan *Proton Nuclear Magnetic Resonance* (Bekers *et al.*, 1991; Singh *et al.*, 2010; Aigner *et al.*, 2012; Bestari, 2014).

Penelitian mengenai pembentukan kompleks inklusi menggunakan metode *microwave irradiation* dan *co-precipitation* sebelumnya telah dilakukan yaitu dengan membentuk kompleks inklusi antara senyawa hidroksipropil- β -siklodekstrin dengan APMS dan β -siklodekstrin dengan curcumin (Mangolim *et al.*, 2013; Nirmalasari, 2017). Penggunaan metode yang berbeda dalam pembentukan kompleks inklusi berpengaruh terhadap hasil karakteristik dan disolusi dari kompleks inklusi. Kompleks inklusi yang terbentuk mempunyai karakterisasi berbeda dan peningkatan laju disolusi bila dibandingkan dengan senyawa awal atau campuran fisiknya (Ardianto *et al.*, 2009; Li *et al.*, 2017). Karakterisasi yang berbeda dilihat melalui pembentukan puncak baru dan bentuk puncak yang berbeda pada spektra

FTIR, pergeseran atau hilangnya titik lebur obat pada termogram *Differential Thermal Analysis* (DTA) dan perubahan kristalinitas pada puncak difraktogram (Amalia, 2016; Octavia *et al.*, 2015; Li *et al.*, 2017).

Berdasarkan latar belakang di atas diperlukan upaya untuk mengkaji dan membandingkan kemampuan masing-masing metode dalam membentuk suatu kompleks inklusi. Oleh karena itu, masing-masing kompleks inklusi yang telah dibentuk menggunakan dua metode yang berbeda akan dibandingkan karakteristik dan disolusinya. Karakteristik kompleks inklusi yang terbentuk diamati suhu lebur, pita serapan, sifat kristalinitasnya dan morfologi partikel menggunakan *Differential Thermal Analysis* (DTA), spektroskopi infra merah, difraksi sinar-X serbuk, *Scanning Electron Microscopy* (SEM) serta dilakukan penentuan laju disolusi dari kompleks inklusi yang terbentuk dibandingkan dengan campuran fisik dan senyawa awal pembentuknya. Penelitian yang bertujuan untuk membandingkan dua metode (*microwave irradiation* dan *co-precipitation*) pembentukan kompleks inklusi obat dengan siklodekstrin ini dilakukan dengan metode *literature review*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana karakteristik kompleks inklusi yang dibuat dengan metode *microwave irradiation* dan *co-precipitation* meliputi suhu lebur, sifat kristalinitas, profil pita serapan inframerah dan morfologi partikel?
2. Bagaimana laju disolusi kompleks inklusi yang dibuat dengan metode *microwave irradiation* dan *co-precipitation* ?

1.3 Tujuan

1. Untuk membandingkan karakteristik kompleks inklusi yang dibuat dengan metode *microwave irradiation* dan *co-precipitation* dengan metode *literature review* ?

2. Untuk membandingkan laju disolusi kompleks inklusi yang dibuat dengan metode *microwave irradiation* dan *co-precipitation* dengan metode *literature review*.

1.4 Manfaat

Review literature ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai pembuatan kompleks inklusi dari obat yang sukar larut dalam air dengan β CD atau HP β CD yang dibuat dengan metode *co-precipitation* dan *microwave irradiation*. *Review* ini juga memberikan perbandingan laju disolusi dan karakteristik kompleks inklusi dari dua metode berbeda yang diamati menggunakan *Differential Thermal Analysis* (DTA), spektroskopi infra merah, difraksi sinar-X serbuk dan *Scanning Electron Microscopy* (SEM) sehingga dapat bermanfaat dalam formulasi sediaan. Perbandingan laju disolusi dari masing-masing kompleks inklusi yang diperoleh diharapkan dapat digunakan sebagai bahan pertimbangan dalam pengembangan formulasi.