

# BAB I

## PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Setiap senyawa obat memiliki struktur kimia yang berbeda-beda, struktur tersebut berakibat pada aktivitas biologis dan sifat fisikokimia obat yang juga berbeda (Siswandono, 2016). Sifat fisikokimia harus dipertimbangkan dalam formulasi obat seperti kelarutan obat, koefisien partisi, laju disolusi, bentuk fisik, dan stabilitas. Kelarutan merupakan faktor yang berpengaruh terhadap absorpsi obat pada *gastrointestinal tract* dalam pemberian secara oral (Ansel and Allen, 2014). Senyawa obat dari beberapa *literature* yang mempunyai permasalahan dalam kelarutannya, di antaranya adalah acetazolamid, balofloxacin, emamectin benzoat, fenofibrat, lorazepam, dan morin. Obat dengan kelarutan rendah (kurang dari 10 mg/mL kelarutan dalam air) menyebabkan laju disolusi dan bioavailabilitas yang rendah sehingga absorpsi obat menjadi lebih lama (Florence and Attwood, 2016; Shargel *et al.*, 2017). Oleh sebab itu, dibutuhkan upaya untuk meningkatkan kelarutan senyawa obat. Peningkatan kelarutan dapat dicapai dengan pembentukan derivat senyawa obat yang lebih larut seperti pengecilan ukuran partikel, kompleksasi kimia, dan pembentukan garam atau ester (Ansel and Allen, 2014). Salah satu bentuk kompleks adalah kompleks inklusi (Bekers *et al.*, 1991).

Kompleks inklusi merupakan suatu sistem kompleks yang terjadi karena molekul obat sebagai molekul *guest* terperangkap dalam rongga siklodekstrin (CD) yang bersifat hidrofobik sebagai molekul *host*. Pembentukan kompleks dibutuhkan energi yang cukup untuk mendorong molekul *guest* masuk ke dalam rongga *host*. Kompleks inklusi CD dengan

molekul *guest* dipengaruhi oleh dua faktor yaitu ukuran relatif dan interaksi termodinamika CD dengan molekul *guest* (Valle, 2004). Interaksi termodinamik muncul akibat adanya energi penggerak yang berasal dari lepasnya molekul air dari rongga CD, peningkatan interaksi antara molekul *guest* dan CD, serta terjadi penurunan interaksi *guest* dengan lingkungannya. Kompleks antara molekul *guest* dan *host* bersifat reversibel (Shimpi *et al.*, 2005). Persyaratan minimal terbentuknya kompleks inklusi adalah adanya kesesuaian struktur antara molekul obat dengan molekul CD, sehingga sebagian atau seluruh molekul obat tepat masuk ke dalam rongga CD. Beberapa interaksi molekuler yang mungkin terjadi saat pembentukan kompleks siklodekstrin antara lain interaksi hidrofobik, interaksi *van der waals*, ikatan hidrogen, dan pelepasan “*high energy water*” dari rongga siklodekstrin (Bekers *et al.*, 1991; Bestari, 2014). Kompleks antara molekul *guest* dan *host* dapat mengikuti perbandingan molar tertentu seperti 1:1, 1:2, 2:1, 2:2, 1:1:1, dan 1:1:2 (Bekers *et al.*, 1991). Kompleks inklusi dapat meningkatkan kelarutan dalam air yang berpengaruh terhadap meningkatnya laju disolusi, bioavailabilitas, dan stabilitas obat (Bestari, 2014). Selain itu, kompleks inklusi mampu menutupi rasa atau bau yang tidak menyenangkan, mengurangi penguapan zat yang mudah menguap, melindungi molekul-molekul yang tidak stabil dari cahaya atau oksigen, mengurangi iritasi, dan mengatasi masalah inkompatibel obat dengan bahan lain (Mura, 2015).

Siklodekstrin merupakan oligosakarida makrosiklik yang terdiri dari molekul-molekul glukosa yang mempunyai kemampuan membentuk kompleks inklusi dengan berbagai molekul (Bekers *et al.*, 1991). Bentuk siklodekstrin tidak silindris melainkan *toroidal* dengan rongga bagian dalam bersifat hidrofobik tersusun dari kerangka karbon dan oksigen residu-residu glukosa, sedangkan bagian luar bersifat hidrofilik karena

terdapat gugus-gugus hidroksil (Brewster and Loftsson, 2007; Challa *et al.*, 2005). Berdasarkan dimensinya, terdapat beberapa jenis siklodekstrin meliputi  $\alpha$ -,  $\beta$ -, dan  $\gamma$ -CD yang masing-masing terdiri atas 6, 7, dan 8 unit D(+)-glukopiranososa yang berikatan dengan  $\alpha$ -1,4 glikosidik (Challa *et al.*, 2005).

Siklodekstrin yang dikenal dan telah banyak digunakan adalah  $\beta$ -siklodekstrin ( $\beta$ CD) karena memiliki ukuran rongga yang cocok untuk berbagai molekul *guest* dengan berat molekul besar maupun kecil, serta harganya murah.  $\beta$ -siklodekstrin dapat digunakan untuk membentuk kompleks aromatik dan heterosiklik (Valle, 2004; Sambasevam *et al.*, 2013).  $\beta$ -siklodekstrin memiliki efek iritasi lebih rendah serta memiliki kemampuan untuk membentuk kompleks inklusi yang relatif stabil daripada siklodekstrin lainnya (Zhou *et al.*, 2016). Kompleks inklusi dengan  $\beta$ CD pada konsentrasi tinggi dapat membentuk endapan kristal pada ginjal yang menimbulkan efek nefrotoksik dan hemolisis sel darah merah. Oleh sebab itu, dapat digunakan turunan derivat  $\beta$ -siklodekstrin yaitu Hidroksipropil  $\beta$ -siklodekstrin (HP $\beta$ CD) (Bekers *et al.*, 1991; Isadiartuti and Suwaldi, 2005).

Hidroksipropil  $\beta$ -siklodekstrin (HP $\beta$ CD) memiliki kelarutan dalam air lebih besar dari siklodekstrin alami yaitu 50 g/100 ml. Keuntungan menggunakan HP $\beta$ CD adalah dapat meningkatkan kelarutan obat yang rendah dalam air daripada  $\beta$ CD, meminimalkan toksisitas (nefrotoksik), mengurangi efek iritasi di dalam tubuh, serta dapat mempermudah pembasahan partikel-partikel obat oleh media pelarutnya, sehingga kelarutannya menjadi lebih besar (Bekers *et al.*, 1991; Nikoli *et al.*, 2014; Widjaja *et al.*, 2014). Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Patel and Patel (2010), tingkat keterbasahan kompleks inklusi lorazepam (LRZ)-HP $\beta$ CD dalam waktu 45 menit, meningkat sekitar 2,9 sampai 3,5

kali dibandingkan dengan LRZ. Hal ini disebabkan karena HP $\beta$ CD dapat meningkatkan keterbasahan LRZ dalam air karena sifat hidrofilinya.

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Ren *et al.*, (2019) mengenai pembentukan kompleks inklusi balofloxacin (BLFX)-siklodekstrin (CD) yang dibuat dengan metode *freeze drying*, menunjukkan bahwa atom hidrogen pada cincin quinoline dan cincin piperidine dalam molekul BLFX dapat berinteraksi dengan atom hidrogen dalam rongga CD untuk membentuk ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen memungkinkan sebagian atau seluruh molekul BLFX dapat masuk atau terperangkap ke dalam rongga CD, sehingga terbentuk kompleks BLFX-CD.

Terdapat beberapa metode pembentukan kompleks inklusi di antaranya, campuran fisik, *kneading*, ko-presipitasi, penguapan solven/pelarut, presipitasi-teknik netralisasi, *milling/co-grinding*, atomisasi/*spray drying*, liofilisasi, *microwave irradiation*, dan antisolven superkritik (Patil *et al.*, 2010). Setiap metode memiliki kelebihan dan kekurangan masing-masing. Selain itu, dapat menghasilkan kompleks inklusi dengan hasil karakteristik dan disolusi yang berbeda. Metode yang dibahas dalam *literature review* ini adalah metode *freeze drying* (FD) dan *spray drying* (SD).

*Freeze drying* merupakan suatu proses menghilangkan pelarut dari suatu larutan yang mengandung obat dan CD melalui pembekuan dan dilanjutkan dengan sublimasi pada tekanan rendah (Patil *et al.*, 2010). Pada dasarnya, tahapan metode FD terdiri dari pembekuan larutan, pemvakuman, sublimasi, pengeringan primer, dan pengeringan sekunder. Prinsip dari metode *freeze drying* adalah setelah terbentuk padatan beku, tekanan dan suhu dipertahankan di bawah *triple point*. Akibatnya pada saat proses pengeringan, padatan beku menyublim dan menjadi uap tanpa melalui fase cair (Aulton and Taylor, 2018). Keuntungan dari metode ini

adalah dapat digunakan untuk pembentukan kompleks inklusi pada molekul obat yang termolabil dan kompleks yang larut seperti kompleks siklodekstrin terhidroksipropilasi. Produk akhir dari metode ini menghasilkan serbuk yang *porous* dan amorf dengan derajat interaksi tinggi antara obat dengan CD (Patil *et al.*, 2010).

Berdasarkan penelitian Setiyo (2016), pembentukan kompleks inklusi asam para-metoksisinamat (APMS)- $\beta$ CD yang dibuat dengan metode *freeze drying* menunjukkan perubahan karakteristik fiiskokimia. Hasil pemeriksaan sifat kristalinitas menggunakan PXRD, terjadi perubahan drastis pada difraktogram yang ditunjukkan dengan hilangnya puncak APMS dan intensitas semakin berkurang. Selain itu, kompleks inklusi juga dapat menggeser pita serapan FTIR dengan perbedaan signifikan pada bilangan gelombang 4000-3000  $\text{cm}^{-1}$ . Kompleks inklusi yang terbentuk juga dapat meningkatkan laju disolusi 12,5 kali dibandingkan laju disolusi APMS dengan nilai  $ED_{60}$  APMS  $28,76 \pm 1,75 < ED_{60}$  campuran fisik  $58,37 \pm 2,88 < ED_{60}$  kompleks inklusi  $94,70 \pm 0,60$ .

Metode *spray drying* merupakan teknik untuk membentuk kompleks inklusi dari suatu larutan yang mengubah cairan menjadi serbuk kering yang melibatkan penyemprotan cairan dengan energi bertekanan tinggi ke dalam *drying chamber* panas (Aulton and Taylor, 2018; Patil *et al.*, 2010). Pada umumnya, tahapan SD terdiri dari atomisasi, pengeringan droplet, serta pembentukan partikel kering. Prosedur umum *spray drying* yaitu dengan melarutkan siklodekstrin atau mensuspensikan dalam air (pada umumnya rasio 1:10) pada suhu kamar dan diaduk kuat. Molekul obat perlahan-lahan ditambahkan ke dalam larutan atau suspensi CD. Metode ini dapat menghasilkan serbuk dengan sifat alir yang baik, produk yang sferis dan berongga dengan ukuran partikel yang seragam (Aulton and Taylor, 2018).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Patel and Patel, (2010) menunjukkan hasil karakteristik dan disolusi yang berbeda antara kompleks inklusi lorazepam (LRZ)-HP $\beta$ CD yang dibuat dengan metode SD dan FD. Kompleks inklusi LRZ-HP $\beta$ CD metode FD terjadi pergeseran suhu lebur lebih rendah, penurunan derajat kristalinitas lebih besar, morfologi permukaan lebih amorf dan halus daripada metode SD. Laju disolusi kompleks inklusi metode FD dan SD dapat meningkat, masing-masing sebesar 8,8 kali dan 6,1 kali dibandingkan laju disolusi lorazepam dengan nilai  $ED_{30}$   $98,2 \pm 1,6$  dan  $68,5 \pm 1,3$ .

Indikasi terbentuknya kompleks inklusi ditunjukkan dengan hilangnya atau adanya gugus fungsi baru, pergeseran suhu lebur, hilangnya atau penurunan puncak obat, perubahan morfologi permukaan, serta dapat meningkatkan laju disolusi. Metode karakterisasi dapat menggunakan spektrofotometer FTIR, PXRD DSC, dan SEM. Penelitian *literature review* ini bertujuan untuk membandingkan hasil karakteristik dan disolusi kompleks inklusi senyawa obat-siklodekstrin dari dua metode yang berbeda yaitu metode *freeze drying* dan metode *spray drying*.

## 1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah karakteristik (suhu lebur, pita serapan FTIR, derajat kristalinitas, dan morfologi permukaan) kompleks inklusi senyawa obat-hidroksipropil- $\beta$ -siklodekstrin (HP $\beta$ CD) yang dibuat dengan metode *freeze-drying* dan *spray drying* berdasarkan *literature review*?
2. Bagaimanakah laju disolusi kompleks inklusi senyawa obat-hidroksipropil- $\beta$ -siklodekstrin (HP $\beta$ CD) yang dibuat dengan metode *freeze-drying* dan *spray drying* berdasarkan *literature review*?

## 1.3 Tujuan Penelitian

1. Membandingkan karakteristik (suhu lebur, pita serapan FTIR, derajat kristalinitas, dan morfologi permukaan) kompleks inklusi senyawa

obat-hidroksipropil- $\beta$ -siklodekstrin (HP $\beta$ CD) yang dibuat dengan metode *freeze-drying* dan *spray drying* berdasarkan *literature review*.

2. Membandingkan laju disolusi kompleks inklusi senyawa obat-hidroksipropil- $\beta$ -siklodekstrin (HP $\beta$ CD) yang dibuat dengan metode *freeze-drying* dan *spray drying* berdasarkan *literature review*.

#### **1.4 Manfaat Penelitian**

Hasil *literature review* diharapkan dapat memberikan informasi mengenai karakterisasi dan disolusi kompleks inklusi yang terbentuk antara senyawa obat- hidroksipropil- $\beta$ -siklodekstrin (HP $\beta$ CD) yang dibuat dengan metode *freeze-drying* dan *spray drying* sehingga dapat digunakan dalam mengembangkan formulasi sediaan dari senyawa obat.