

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Pada pengembangan sediaan oral, kelarutan senyawa obat menjadi faktor penting yang perlu diperhitungkan. Dewasa ini, pengembangan obat bukan hanya fokus pada sintesis senyawa obat baru namun juga usaha untuk membuat senyawa obat yang sudah ada dan memiliki efek klinis menjadi bentuk lain, sehingga mampu memberikan efek terapi ketika digunakan. Pada sistem BCS, BCS kelas II dan kelas IV merupakan obat dengan kelarutan rendah dalam air (FDA, 2017). Penelitian *literature review* ini akan membahas metode yang dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan senyawa obat dalam air. Senyawa obat dengan kelarutan rendah yang diteliti dalam artikel pada *literature review* ini di antaranya : Kabergolin (CAB), Etoposid (EPS), Luteolin (LUT), Bisakodil (BSD), Olmesartan (OM), Telmisartan (TEL), dan Tosufloksasin Tosilat (TFLX). Obat dengan kelarutan rendah dalam air akan menyebabkan laju disolusi dan juga bioavailabilitasnya dalam tubuh rendah sehingga *onset of action* nya menjadi lambat (Florence and Attwood, 2016; Shargel and Yu, 2016). Oleh sebab itu, berbagai upaya dilakukan oleh para peneliti untuk meningkatkan kelarutan senyawa obat dalam air. Salah satu metode peningkatan kelarutan adalah pembentukan kompleks inklusi (Loftsson *et al.*, 2005; Patil *et al.*, 2018).

Kompleks inklusi merupakan sistem kompleks antara molekul obat (*guest*) yang terperangkap di dalam rongga suatu bahan pembentuk kompleks (*host*). Rongga dalam molekul *host* bersifat hidrofobik, sedangkan bagian luar bersifat hidrofilik, sehingga kompleks inklusi yang terbentuk kelarutannya dalam air meningkat (Brewster and Loftsson, 2007 ; Patel *et al.*,

2018). Kompleks inklusi umumnya menggunakan *complexing agent* yang bersifat mudah larut air seperti siklodekstrin. Siklodekstrin juga bertindak sebagai *solubilizing agent* untuk bahanpadat ataupun cair. Kompleks inklusi obat-siklodekstrin juga telah diteliti mampu menghambat hidrolisis, oksidasi, fotodegradasi, isomerisasi, degradasi bahan aktif akibat reaksi oleh enzim, serta menutupi rasa tidak enak obat (Popielec and Loftsson, 2017; Gu and Liu, 2019). Kompleks inklusi yang terbentuk distabilkan melalui ikatan intermolekular lemah seperti ikatan hidrogen, *van der waals*, dan interaksi hidrofobik (Jambhekar and Breen, 2016; Gao *et al.*, 2019).

Siklodekstrin berdasarkan dimensinya dibagi menjadi tiga yaitu α CD, β CD, dan γ CD. β CD adalah siklodekstrin yang umum digunakan untuk membentuk kompleks inklusi karena kemudahan dalam produksi dan harga relatif murah. β -siklodekstrin telah banyak digunakan untuk formulasi sediaan tablet atau kapsul per oral. Senyawa ini terdiri dari 7 unit glukosa yang dihubungkan oleh ikatan β -1,4 glikosidik. Kelarutan β CD dalam air adalah 18,5 mg/mL. β CD memiliki ukuran rongga yang sesuai dengan molekul *guest* dengan struktur aromatik dan/atau heterosiklis (Isadiartuti and Martodihardjo, 2007; Jambhekar and Breen, 2016). Kabergolin, Etoposid, Luteolin, Bisakodil, Olmesartan, Telmisartan, dan Tosufloksasin Tosilat, merupakan senyawa obat yang memiliki inti aromatis dan/atau struktur heterosiklis pada strukturnya. Senyawa obat yang bersifat hidrofobik tersebut kelarutannya dapat ditingkatkan melalui pembentukan kompleks inklusi dengan β CD ataupun turunannya.

Hidroksipropil- β -siklodekstrin (HP β CD) adalah salah satu derivat hidrofilik dari β CD. HP β CD memiliki kelarutan dalam air lebih baik yaitu lebih dari 600 mg/ml pada 25°C (Jansook *et al.*, 2018). Hal ini disebabkan substitusi gugus hidroksi di bagian dalam rongga β CD dengan gugus hidroksipropil menjadi HP β CD. HP β CD lebih fleksibel karena ikatan hidrogen intramolekulnya dipecah oleh substituen hidroksilpropil.

Fleksibilitas ini menyebabkan peningkatan kemampuan pembentukan kompleks karena penurunan tegangan pada rongga HP β CD (Jin, 2013).

Metode pembentukan kompleks inklusi di antaranya, pencampuran 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 kekurangannya masing-masing. Secara umum, metode pembuatan kompleks inklusi dikelompokkan menjadi dua yaitu dengan pelarut dan tanpa pelarut. *Solvent evaporation*/evaporasi pelarut adalah salah satu metode pembuatan kompleks inklusi yang menggunakan bantuan pelarut organik untuk melarutkan bahan aktif dan excipien. Metode ini relatif mudah, dan cukup ekonomis jika diterapkan di skala laboratorium, selain juga dapat diterapkan di skala industri. Metode evaporasi adalah metode pembentukan kompleks inklusi yang memberikan *yield value* lebih besar dibandingkan metode *spray drying* (Patil *et al.*, 2010; Rudrangi *et al.*, 2015). *Co-grinding* adalah salah satu metode pembuatan kompleks inklusi pada keadaan padat dengan kelebihan di antaranya : lebih murah, teknisnya sederhana, dan ramah lingkungan karena tanpa pelarut organik yang terkadang bersifat toksik (Maria and Jug, 2015).

Solvent evaporation adalah metode yang melibatkan pelarutan senyawa obat dan excipien dalam pelarut yang sesuai. Senyawa obat dan excipien setelah dilarutkan bersamaan ataupun dilarutkan masing-masing dalam pelarutnya, diaduk/dicampurkan dengan *stirrer* dengan kecepatan, durasi, dan pada suhu tertentu. Tahapan ini membantu inklusi *guest* dalam rongga *host* dan terbentuknya droplet KI berukuran mikro. Selanjutnya, sisa pelarut dihilangkan dengan rotavapor, oven, ataupun diletakkan di suhu ruang untuk menghasilkan padatan KI senyawa obat-siklodeskrin (Shah *et al.*, 2014).

Co-grinding melibatkan aktivasi bahan secara mekanokimia. Aktivasi mekanokimia selama proses *co-grinding* membantu meningkatkan kelarutan

bahan aktif melalui efek *amorphization* dan reduksi ukuran partikel. *Amorphization* adalah perubahan bentuk kristalin bahan menjadi bentuk lebih amorf sehingga, ukurannya akan menjadi lebih kecil akibat kesetimbangan antara proses agregasi dan kominusi. Bentuk amorf memiliki kelarutan, disolusi, dan kompresibilitas yang lebih baik dibandingkan bentuk kristal. Pengurangan ukuran partikel menyebabkan meningkatnya luas permukaan pembasahan sehingga meningkatkan kelarutan bahan aktif. *Co-grinding* juga memainkan peran pada permukaan bahan yaitu perubahan kekasaran permukaan dan peningkatan pembasahan. (Jug and Mura, 2018 ; Loh *et al.*, 2015).

Penelitian pembentukan kompleks inklusi metode *solvent evaporation* telah dilakukan oleh Mendes *et al* (2016) yang menunjukkan adanya perbedaan antara HCT, campuran fisik, dan kompleks inklusi HCT- β CD. Perbedaan ini ditunjukkan oleh hasil karakterisasi (termogram, difraktogram dan spektra IR) dan uji disolusi. Hasil termogram menunjukkan penurunan ketajaman dan pergeseran puncak endotermik HCT dari 265,17°C ke 123,58°C. Difraktogram menunjukkan penurunan intensitas puncak kristalinitas HCT, sedangkan hasil spektra IR menunjukkan penurunan puncak serapan cincin aromatik HCT. Hasil uji disolusi menunjukkan adanya kenaikan persentase HCT terdisolusi dari kompleks inklusi HCT- β CD sebesar $\pm 80\%$ setelah 30 menit.

Penelitian lainnya oleh Ezawa *et al* (2015), mengenai pembentukan kompleks inklusi Piperin- β CD metode *Co-grinding* dengan variasi molar. Hasil penelitian menunjukkan perbandingan molar Piperin- β CD yang memberikan hasil maksimal adalah 1:1 dengan waktu *grinding* 1 jam. Hal ini dikonfirmasi berdasarkan hasil karakterisasi DSC, XRD, dan SEM. Hasil karakterisasi kompleks inklusi menunjukkan hilangnya puncak endotermik Piperin (pada 130°C) dan β CD (pada 100°C), hilangnya puncak kristalinitas komponen penyusunnya, serta bentuk partikel kompleks inklusi yang terlihat

tidak beraturan, permukaann lebih kasar, dan terlihat adanya partikel beragregasi. Hasil uji disolusi menunjukkan kenaikan Piperin terdisolusi dari kompleks inklusi sebesar $\pm 94\%$ setelah 30 menit. Berdasarkan dua hasil penelitian di atas, metode evaporasi pelarut dan *Co-grinding* menghasilkan kenaikan laju disolusi senyawa obat yang berbeda.

Perbedaan metode kompleksasi menyebabkan karakteristik fisikokimia dan disolusi yang berbeda. Kompleks inklusi yang terbentuk umumnya ditandai oleh adanya perubahan karakteristik fisikokimia (suhu lebur, kristalinitas, spektra IR, dan morfologi partikel) dan peningkatan laju disolusi. Analisis perubahan suhu lebur dilakukan dengan DSC. Perubahan pola difraksi ataupun intensitas kristalinitas dianalisis dengan XRD. FTIR bertujuan menunjukkan gugus-gugus fungsi pada senyawa obat, siklodekstrin serta gugus yang mungkin terbentuk, bergeser ataupun hilang akibat interaksi dari molekul *host-guest*. Keberhasilan pembentukan kompleks inklusi umumnya ditandai dengan : pergeseran suhu lebur, hilangnya puncak atau penurunan ketajaman puncak, hilangnya spektra IR senyawa obat murni, maupun munculnya gugus fungsi baru, perubahan morfologi partikel, serta peningkatan persentase senyawa obat terdisolusi (Narayan *et al.*, 2017;Singh *et al.*, 2010). Penelitian *literature review* ini bertujuan untuk membandingkan pembentukan KI yang dibuat dengan dua metode berbeda yaitu *solvent evaporation*/evaporasi pelarut dan *Co-grinding*.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimanakah karakteristik fisikokimia (titik lebur, kristalinitas, spektra IR, morfologi partikel) kompleks inklusi senyawa obat-siklodesktrin yang dibuat dengan metode evaporasi dan *co-grinding* berdasarkan hasil *literature review*?

2. Bagaimanakah disolusi kompleks inklusi senyawa obat-siklodesktrin yang dibuat dengan metode evaporasi dan *co-grinding* berdasarkan hasil *literature review*?

1.3 Tujuan

1. Membandingkan karakteristik fisikokimia kompleks inklusi senyawa obat-siklodesktrin yang dibuat dengan metode evaporasi dan *co-grinding* dengan metode *literature review*.
2. Membandingkan disolusi kompleks inklusi senyawa obat-siklodesktrin yang dibuat dengan metode evaporasi dan *co-grinding* dengan metode *literature review*.

1.4 Manfaat

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi mengenai karakteristik fisikokimia dan laju disolusi kompleks inklusi yang terbentuk antara senyawa obat-siklodesktrin yang dibuat dengan metode evaporasi dan *co-grinding* dilihat dari adanya perubahan titik lebur, kristalinitas, gugus fungsi/pita serapan IR, morfologi partikel, dan laju disolusi berdasarkan hasil *literature review*.