

RINGKASAN

PENGEMBANGAN SISTEM DISPERSI PADAT EZETIMIBE DENGAN MATRIKS PEG 6000 (Dibuat dengan Metode Peleburan)

Yoanda Alisa Putri

Ezetimibe merupakan obat pertama dari kelas antihiperlipidemia yang baru yaitu sebagai agen penghambat penyerapan kolesterol. Berdasarkan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) ezetimibe termasuk kelompok obat BCS kelas II. Obat yang termasuk dalam kelompok *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II umumnya mempunyai kelarutan yang rendah sehingga akan mengakibatkan laju disolusinya rendah dan absorpsinya kurang sempurna serta memiliki bioavailabilitas yang rendah. Untuk mengatasi permasalahan tersebut maka dilakukan suatu penelitian yang bertujuan meningkatkan laju disolusi ezetimibe dengan pengembangan sistem dispersi padat ezetimibe-PEG 6000 yang diadsorpsikan pada permukaan Avicel PH 101 dan laktosa monohidrat.

Terdapat beberapa metode pembuatan yang dapat diterapkan untuk membentuk sistem dispersi padat antara lain peleburan, pelarutan, dan peleburan-pelarutan. Pada penelitian ini dipilih metode peleburan dimana keuntungan dari metode ini adalah sederhana dan ekonomis karena dalam pelaksanaannya tidak memerlukan pelarut dan dapat dilakukan secara cepat. Pembuatan sistem dispersi padat dibuat dengan perbandingan 1:1, 1:2, dan 1:3 kemudian leburan dari dispersi padat diadsorpsikan pada permukaan Avicel PH 101 dan laktosa monohidrat (1:2) dengan perbandingan ezetimibe, PEG 6000 dan kombinasi Avicel PH 101 dan laktosa monohidrat (1:2) adalah 1:1:8, 1:2:7, dan 1:3:6.

Sistem dispersi padat yang diadsorpsikan pada permukaan Avicel PH 101 dan laktosa monohidrat dilakukan uji disolusi dengan menggunakan pengaduk tipe II (dayung) dengan kecepatan pengadukan 50 rpm, media larutan 0,45% SLS dalam buffer asetat 0,05 M pH 4,5 sebanyak 500 ml, suhu diatur $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$ dan waktu pengambilan sampel adalah 5, 10, 15, 20, 30 dan 45 menit. Hasil uji disolusi sistem dispersi padat yang diadsorpsikan pada permukaan

Avicel PH 101 dan laktosa monohidrat dibandingkan dengan sistem dispersi padat dan ezetimibe.

Hasil uji disolusi didapatkan rata-rata efisiensi disolusi pada waktu 45 menit sistem adsorpsi permukaan 1:3:6 ($77,48 \pm 0,99$)% > sistem dispersi padat 1:3 ($71,13 \pm 1,64$)% > sistem adsorpsi permukaan 1:2:7 ($69,75 \pm 0,84$)% > sistem adsorpsi permukaan 1:1:8 ($63,19 \pm 1,54$)% > sistem dispersi padat 1:2 ($61,95 \pm 0,11$)% > sistem dispersi padat 1:1 ($55,67 \pm 1,14$)% > ezetimibe ($39,25 \pm 0,80$)%. Dari perhitungan ED_5 didapatkan efisiensi disolusi pada menit ke-5 yaitu sistem adsorpsi permukaan 1:3:6 ($32,19 \pm 1,47$)% > sistem adsorpsi permukaan 1:2:7 ($28,90 \pm 1,80$)% > sistem dispersi padat 1:3 ($24,94 \pm 1,44$)% > sistem adsorpsi permukaan 1:1:8 ($22,61 \pm 0,46$)% > sistem dispersi padat 1:2 ($21,35 \pm 0,28$)% > sistem dispersi padat 1:1 ($18,81 \pm 1,20$)% > ezetimibe ($13,80 \pm 0,70$)%.

Hasil rata-rata slope_{0.5} sistem adsorpsi permukaan 1:3:6 ($12,88 \pm 0,59$)% > sistem adsorpsi permukaan 1:2:7 ($11,56 \pm 0,72$)% > sistem dispersi padat 1:3 ($9,98 \pm 0,58$)% > sistem adsorpsi permukaan 1:1:8 ($9,04 \pm 0,19$)% > sistem dispersi padat 1:2 ($8,54 \pm 0,11$)% > sistem dispersi padat 1:1 ($7,52 \pm 0,48$)% > ezetimibe ($5,52 \pm 0,28$)%. Hasil uji statistik dengan ANOVA satu arah kurang dari harga signifikansi (α) yaitu 0,05, menunjukkan bahwa ada perbedaan ED_{45} , ED_5 dan slope_{0.5} yang bermakna antar kelompok perlakuan.

Kemudian pada sistem dispersi padat dan sistem adsorpsi permukaan dilakukan karakterisasi menggunakan difraksi sinar-X dan DTA dan dibandingkan dengan ezetimibe murni. Hasil pemeriksaan difraksi sinar X menunjukkan adanya perubahan karakteristik kristalin dari ezetimibe yang ditunjukkan dengan penurunan intensitas puncak dan hilangnya sebagian puncak difraksi dari ezetimibe. Hasil pemeriksaan sistem dispersi padat menggunakan DTA menunjukkan hilangnya puncak endotermik yang tajam dari ezetimibe pada suhu $164,8^\circ\text{C}$.

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa laju disolusi pada sistem dispersi padat dan sistem adsorpsi permukaan meningkat seiring dengan peningkatan rasio polimer. Sistem dispersi padat yang diadsorpsikan pada permukaan Avicel PH 101 dan laktosa monohidrat meningkatkan laju disolusi lebih besar dibandingkan sistem dispersi padat dan ezetimibe murni. Hasil karakterisasi sistem dispersi padat dan sistem adsorpsi permukaan menunjukkan perbedaan karakteristik kristal ezetimibe dibandingkan dengan ezetimibe murni.

ABSTRACT

THE DEVELOPMENT OF EZETIMIBE SOLID DISPERSION WITH PEG 6000 (Prepared By Melting Method)

Yoanda Alisa Putri

Ezetimibe has been classified as *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) class II category which generally has high permeability but poor solubility. This problem will cause low dissolution rate, absorption and bioavailability. The aim of the present study was to enhance dissolution rate of ezetimibe through solid dispersion which is developed in combination with surface adsorption techniques (surface solid dispersion). PEG 6000 was used as hydrophilic carrier and combination Avicel PH 101 with lactose monohydrate in 1:2 ratio was used as an adsorbent. Solid dispersion and surface solid dispersion were prepared by melting method. Dissolution test and physical characterization were carried out to evaluate the formation of the both system. Dissolution of solid dispersion and surface solid dispersion was enhanced with increased PEG 6000 concentration compared to ezetimibe. Surface solid dispersion showed higher dissolution efficiency and dissolution rate than solid dispersion and pure drug. Characterization using X-ray diffraction showed that there was a decrease of ezetimibe's crystalline peak intensity in the solid dispersion and surface solid dispersion compared to the ezetimibe. The result of differential thermal analysis indicated that the melting point of ezetimibe in the solid dispersion was disappear.

Keywords : Ezetimibe, PEG 6000, Avicel PH 101, Lactose monohydrate, solid dispersion, surface solid dispersion, dissolution rate enhancement, X-ray diffraction, DTA