

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ezetimibe merupakan obat pertama dari kelas antihiperlipidemia yang baru yaitu sebagai agen penghambat penyerapan kolesterol. Mekanisme kerja obat ini menghambat penyerapan kolesterol di perbatasan sikat dari vili di wilayah usus kecil. Ezetimibe mengikat pembawa penyerapan kolesterol, yaitu Niemann-Pick C1-Like 1 (NPC1L1) yang merupakan protein pada sel-sel epitel saluran pencernaan dan hepatosit sehingga mengurangi LDL dalam tubuh serta pencegahan terhadap berbagai penyakit yang mengancam kehidupan (Mehatha *et al.*, 2014; Jeu dan Cheng, 2003).

Namun, berdasarkan *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) ezetimibe termasuk obat BCS kelas II karena kelarutannya yang rendah dan permeabilitasnya yang tinggi. Ezetimibe merupakan obat yang sangat lipofilik dengan log P 4,5 dan laju disolusi pada cairan gastrointestinal sangat rendah (Bali *et al.*, 2009; Kalia dan Poddar, 2011). Obat yang memiliki kelarutan rendah dan laju disolusi rendah, dapat mengakibatkan absorpsinya kurang sempurna dan memiliki bioavailabilitas yang rendah (Shargel dan Yu, 2005). Sehingga para peneliti farmasi berfokus pada dua bidang peningkatan bioavailabilitas obat yaitu: (i) meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat dan (ii) meningkatkan permeabilitas obat (Miller *et al.*, 2008).

Untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat, para ilmuwan farmasi berupaya menciptakan berbagai pendekatan-pendekatan formulasi seperti modifikasi kristal, pengecilan ukuran partikel, sistem dispersi padat, kompleksasi siklodekstrin, *self-emulsification*, modifikasi pH dll (Kawabata *et al.*, 2011). Pada penelitian ini dipilih sistem dispersi padat untuk meningkatkan laju disolusi ezetimibe.

Sistem dispersi padat dapat didefinisikan sebagai sistem dispersi satu atau lebih bahan aktif ke dalam suatu pembawa atau matriks inert dalam kondisi padat, yang dibuat dengan cara peleburan, pelarutan, atau kombinasi dari peleburan dan pelarutan (Chiou dan Riegelman, 1971). Sistem dispersi padat dapat meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitas obat sukar larut air dengan mengecilkan ukuran partikel, menghambat rekristalisasi obat, meningkatkan pembasahan partikel, meningkatkan porositas partikel, dan obat dalam keadaan amorf sehingga solubilisasi meningkat (Dhirendra *et al.*, 2009; Vasconcelos, *et al.*, 2007). Kelarutan dan keterbasahan obat dapat ditingkatkan dengan *carrier* atau pembawa hidrofilik. Saat sistem dispersi terkena media air, *carrier* atau pembawanya akan larut, dan obat dirilis oleh pembawa sebagai partikel koloid yang sangat halus, sehingga menghasilkan peningkatan kelarutan dan penyerapan per oral (Thakur *et al.*, 2014).

Pembawa polimerik telah menjadi pembawa yang paling sukses dalam sistem dispersi padat, karena polimer mampu membentuk sistem dispersi padat yang amorf, mengecilkan ukuran partikel obat hingga tingkat molekuler, serta

meningkatkan pembasahan dan kelarutan obat. Berbagai polimer hidrofilik yang digunakan pada sistem dispersi padat seperti polietilen glikol (PEG), polivinilpirolidon (PVP), hidroksipropil selulosa (HPC), hidroksipropilmetil selulosa (HPMC), hidroksipropilmetil phthalate selulosa, gelucire, eudragits, dan chitosan telah diteliti untuk perbaikan karakteristik disolusi dan bioavailabilitas obat dengan kelarutan air yang buruk (Vasconcelos *et al.*, 2007; Kalia dan Poddar, 2011). Matriks terpilih yang digunakan untuk membentuk sistem dispersi padat pada penelitian ini adalah polietilen glikol (PEG).

Poli Etilen Glikol (PEG) dengan berat molekul 1,500-20,000 banyak digunakan sebagai pembawa yang larut dalam air untuk pembuatan dispersi padat pada obat-obat yang sukar larut air. PEG banyak digunakan karena memiliki banyak keuntungan yaitu titik leleh rendah, tingkat pembekuan yang cepat, toksisitas rendah, biaya rendah dan kelarutan yang baik dalam air dan sebagian besar pelarut organik. Selain itu, PEG mempunyai kemampuan yang tinggi untuk melarutkan banyak obat yang kelarutan dalam airnya buruk. PEG memiliki kemampuan solubilisasi yang tinggi dan meningkatkan pembasahan (El-Garhy, 2013; Leuner dan Dressman, 2000).

PEG terpilih yang digunakan pada penelitian ini adalah PEG 6000. Karena PEG dengan berat molekul diatas 2000 memiliki beberapa keuntungan yaitu sifat higroskopisitasnya lebih rendah serta berat molekulnya yang besar dan rantai polimer yang semakin panjang sehingga bentuk matriks yang

terbentuk untuk mempertahankan bahan obat dalam dispersinya akan lebih bagus. Pembuatan dispersi padat ezetimibe-PEG 6000 dilakukan dalam perbandingan 1:1, 1:2, dan 1:3 (Parmar, *et al.*, 2011; Penta, *et al.*, 2014)

Pada penelitian ini dipilih pembuatan dispersi padat ezetimibe-PEG 6000 dengan metode peleburan dimana keuntungan dari metode ini adalah sederhana dan ekonomis karena dalam pelaksanaannya tidak memerlukan pelarut dan dapat dilakukan secara cepat (Chiou dan Riegelman, 1971). Selain itu ezetimibe memiliki titik lebur sebesar 164-166⁰C sehingga ezetimibe dapat dikatakan stabil terhadap panas (Mehatha, *et al.*, 2014).

Laju disolusi sistem dispersi padat dapat ditingkatkan dengan kombinasi metode dispersi padat dengan metode adsorpsi permukaan yaitu dengan mengadsorpsikan dispersi padat pada permukaan adsorben, sehingga meningkatkan luas permukaan efektif yang kontak dengan media disolusi (Friedrich *et al.*, 2006). Bahan inert yang memiliki aliran dan kompresibilitas yang baik mungkin digunakan sebagai adsorben untuk menyerap lelehan dispersi padat di permukaannya (Gupta *et al.*, 2001). Pembawa yang digunakan dalam dispersi padat permukaan adalah pembawa yang tidak larut dalam air, berpori dan hidrofilik. Pembawa yang umum digunakan sebagai adsorben permukaan adalah mikrokristalin selulosa, silikon dioksida, natrium pati glikolat, *potato starch*, croscarmellose, dan crospovidone (Kiran, *et al.*, 2009).

Kombinasi Avicel PH 101 dan laktosa monohidrat dengan perbandingan 1:2 digunakan sebagai adsorben permukaan dalam penelitian ini karena Avicel PH 101 dapat berfungsi sebagai adsorben, berpori, dan memiliki kompaktilitas yang baik; laktosa monohidrat dapat berfungsi sebagai adsorben dan memiliki sifat mudah larut dalam air (Jivraj, *et al.*, 2000; Rowe, *et al.*, 2009). Kemudian rasio perbandingan antara Avicel PH 101 dan laktosa monohidrat yang terpilih adalah 1:2, karena berdasarkan percobaan yang telah dilakukan pada perbandingan tersebut dapat dikembangkan menjadi bentuk sediaan tablet dengan kekerasan yang memenuhi persyaratan.

Pada penelitian ini, ezetimibe, dispersi padat ezetimibe-PEG 6000 (1:1, 1:2, dan 1:3), dan dispersi padat dengan penambahan adsorben permukaan (Avicel PH 101 dan laktosa monohidrat) akan dibandingkan laju disolusinya. Kemudian dilakukan karakterisasi fisik pada ezetimibe murni, dispersi padat ezetimibe-PEG 6000 (1:1, 1:2, dan 1:3), dan dispersi padat-adsorben permukaan dengan difraksi sinar X dan *Differential Thermal Analysis* (DTA). Karakterisasi fisik dengan sinar X bertujuan untuk melihat perubahan intensitas difraksi pada sistem dispersi padat dan sistem dispersi padat adsorpsi permukaan. Sedangkan melalui analisis termal, dapat melihat karakteristik dispersi padat akibat perubahan suhu.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh kadar PEG 6000 terhadap peningkatan laju disolusi ezetimibe dalam dispersi padat ezetimibe - PEG 6000?
2. Bagaimana pengaruh Avicel PH 101 dan laktosa monohidrat (1:2) sebagai bahan pengadsorpsi pada sistem dispersi padat ezetimibe-PEG 6000 terhadap laju disolusi ezetimibe?
3. Bagaimana karakteristik fisik dispersi padat dan dispersi padat adsorpsi permukaan dibandingkan dengan ezetimibe murni menggunakan difraksi sinar-X dan DTA?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan pengaruh peningkatan kadar PEG 6000 terhadap laju disolusi ezetimibe dengan pembentukan sistem dispersi padat.
2. Menentukan pengaruh Avicel PH 101 dan laktosa monohidrat (1:2) sebagai bahan pengadsorpsi pada sistem dispersi padat ezetimibe-PEG 6000 terhadap laju disolusi ezetimibe.
3. Menentukan karakteristik fisik dispersi padat dan dispersi padat adsorpsi permukaan dibandingkan dengan ezetimibe murni menggunakan difraksi sinar-X dan DTA.

1.4 Manfaat Penelitian

Sebagai pertimbangan pengembangan formulasi ezetimibe guna meningkatkan laju disolusi ezetimibe melalui sistem dispersi padat sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas ezetimibe.