

RINGKASAN

PENGEMBANGAN SISTEM DISPERSI PADAT EZETIMIBE DENGAN MATRIKS POLOXAMER 188

(Dibuat Dengan Metode Peleburan)

Nurul Qolifatus Metrika

Ezetimibe merupakan obat antihiperlipidemia kelas baru yang bekerja dengan menghambat absorpsi sitosterol dan kolesterol dalam usus. Efek klinis utamanya adalah penurunan kadar LDL. Obat ini efektif menurunkan LDL dan kolesterol total, walaupun asupan makanan tidak mengandung kolesterol karena menghambat reabsorpsi kolesterol yang diekskresi dari empedu. Permasalahan yang muncul adalah ezetimibe memiliki kelarutan dan laju disolusi yang rendah dalam air yang mengakibatkan absorpsi obat tersebut dalam tubuh menjadi tidak sempurna.

Salah satu metode yang dapat dilakukan untuk mengatasi permasalahan tersebut adalah metode dispersi padat. Dispersi padat adalah dispersi dari satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa atau polimer yang inert dan dibuat dengan metode peleburan, pelarutan serta peleburan-pelarutan. Adanya polimer hidrofilik pada dispersi padat dapat meningkatkan pembasahan bahan obat sehingga laju disolusi obat meningkat. Dispersi padat juga menghasilkan bahan obat yang memiliki ukuran partikel kecil dan berbentuk amorf sehingga luas permukaan bahan obat yang kontak dengan media disolusi akan semakin meningkat.

Pada penelitian ini, selain membentuk suatu sistem dispersi padat, peningkatan laju disolusi ezetimibe juga dilakukan dengan menambahkan suatu adsorben permukaan pada sistem dispersi padat tersebut. Hal ini bertujuan untuk memperluas permukaan adsorpsi bahan obat dan mencegah terjadinya agregasi partikel. Pada penelitian ini, matriks yang digunakan adalah poloxamer 188, sedangkan adsorben yang digunakan adalah Avicel PH 101 dan laktosa monohidrat (1:2). Avicel PH 101 adalah adsorben yang mempunyai luas permukaan yang besar untuk adsorpsi, tidak toksik, tidak menyebabkan iritasi serta dapat pula bertindak sebagai disintegran. Sedangkan laktosa monohidrat merupakan adsorben dan bahan pengisi yang larut dalam air dan tidak toksik.

Pada penelitian ini, dispersi padat ezetimibe-poloxamer 188 dibuat dengan metode peleburan dalam perbandingan (1:1); (1:2) dan (1:3). Selanjutnya dibuat dispersi padat ezetimibe-poloxamer 188 yang

diadsorbsikan pada Avicel PH 101-laktosa monohidrat (1:2) dengan perbandingan (1:1:8); (1:2:7) dan (1:3:6). Setelah itu dilakukan uji disolusi terhadap formula yang dibuat dan karakterisasi dengan menggunakan alat Difraksi sinar X dan analisis termal DTA dibandingkan dengan ezetimibe murni. Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan media 0,45 % SLS dalam dapar asetat 0,05 M pH 4,5 sebanyak 500 ml pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$, menggunakan pengaduk tipe 2 (dayung) dengan kecepatan 50,0 rpm.

Hasil uji disolusi menunjukkan bahwa terjadi peningkatan laju disolusi ezetimibe dari dispersi padat ezetimibe-poloxamer 188 (1:1), (1:2) dan (1:3) seiring dengan peningkatan jumlah poloxamer 188 dengan urutan sebagai berikut : dispersi padat ezetimibe-poloxamer 188 (1:3) > (1:2) > (1:1). Hal ini disebabkan karena terjadinya pengecilan ukuran partikel, peningkatan efek pembasahan dan efek solubilisasi dari sistem dispersi padat yang terbentuk. Hal yang sama juga terjadi pada dispersi padat ezetimibe-poloxamer 188-adsorpsi permukaan (1:1:8), (1:2:7) dan (1:3:6) dimana laju disolusi dispersi padat ezetimibe-poloxamer 188-adsorpsi permukaan (1:3:6) > (1:2:7) > (1:1:8). Hal ini terjadi karena laktosa monohidrat bersifat mudah larut dalam air sehingga dapat meningkatkan keterbasahan sistem dispersi padat itu sendiri. Sedangkan Avicel PH 101 merupakan partikel yang memiliki permukaan yang luas sehingga pada saat kontak dengan media disolusi, Avicel PH 101 yang tidak larut dalam media disolusi akan melepaskan dispersi padat secara bebas dan selanjutnya mekanisme peningkatan disolusi berasal dari penggunaan poloxamer 188 sebagai pembawa dalam dispersi padat ezetimibe. Selain itu, Avicel PH 101 memiliki mekanisme disintegran dan kompaktilitas yang baik.

Selanjutnya dilakukan karakterisasi dengan menggunakan difraksi sinar-X. Dari hasil pengamatan, terjadi penurunan intensitas puncak dari sistem dispersi padat dan dispersi padat adsorben pada sudut 2θ $7,79^{\circ}$; $13,78^{\circ}$ dan $29,69^{\circ}$ bila dibandingkan dengan intensitas puncak ezetimibe murni, menunjukkan terjadinya penurunan keteraturan kristal ezetimibe pada sistem dispersi padat yang dibuat.

Hasil analisis menggunakan DTA (*Differential Thermal Analysis*) menunjukkan hilangnya puncak endotermik ezetimibe pada termogram dispersi padat (1:1), (1:2) dan (1:3).

Dari penelitian ini dapat disimpulkan bahwa penambahan Avicel PH 101 dan laktosa monohidrat (1:2) dapat meningkatkan laju disolusi sistem dispersi padat ezetimibe-poloxamer 188 dan hasil uji disolusi menyimpulkan bahwa pada sistem dispersi padat ezetimibe-poloxamer-adsorben (1:3:6) memiliki laju disolusi dan efisiensi disolusi terbesar bila dibandingkan dengan kelompok perlakuan lainnya.

ABSTRACT

THE DEVELOPMENT OF EZETIMIBE SOLID DISPERSIONS WITH POLOXAMER 188

(Prepared by melting Method)

Nurul Qolifatus Metrika

Ezetimibe is the first line lipid-lowering drug that inhibits the intestinal uptake of cholesterol without affecting the absorption of fat-soluble nutrients. Ezetimibe being practically insoluble in water, exhibits a low dissolution profile. Solid dispersion system could enhance dissolution rate of ezetimibe. A combination of melting and adsorption techniques increases the effective surface area of ezetimibe leading to improved dissolution.

The aim of this investigation was to improve the dissolution rate of ezetimibe by preparing solid dispersion with poloxamer 188 as the matrix and adsorbed solid dispersion using lactose monohydrate and Avicel PH 101 (2:1) as the adsorbent. Dissolution of pure ezetimibe, solid dispersion and adsorbed solid dispersion were evaluated. The physical characterisation by *powder X-ray diffraction* (PXRD) and *differential thermal analysis* (DTA) were evaluated.

The result showed that the dissolution rate of ezetimibe in adsorbed solid dispersion was significantly higher than the pure ezetimibe and ezetimibe-poloxamer 188 solid dispersions.

Keywords : ezetimibe, poloxamer 188, lactose monohydrate, Avicel PH 101, adsorbed solid dispersions, dissolution.