

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Ezetimibe merupakan senyawa turunan azetidinone yang dapat digunakan dalam penanganan hiperlipidemia dengan cara menurunkan kadar kolesterol total, kolesterol-LDL, dan apolipoprotein B melalui penghambatan penyerapan sterol usus serta kolesterol dan fitosterol (Sweetman, 2009). Ezetimibe dikategorikan dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II dimana pada kategori ini bahan aktif farmasi memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang tinggi (Salmeron *et al.*, 2020; Gibson, 2009). Ezetimibe merupakan obat yang sukar larut dalam air dengan profil disolusi rendah. Selain itu, ezetimibe juga mengalami metabolisme lintas pertama, resirkulasi enterohepatik, dan *efflux* P-glikoprotein yang dapat menurunkan bioavailabilitas obat (Salmeron *et al.*, 2020). Ezetimibe memiliki kelarutan yang berbeda antara bentuk anhidrat dengan monohidrat. Bentuk anhidrat dari ezetimibe memiliki kelarutan dalam air sebesar 0,012 mg/mL, sedangkan bentuk monohidrat sebesar 0,008 mg/mL (Lestari *et al.*, 2011).

Kelarutan obat adalah salah satu parameter penting untuk dapat mencapai konsentrasi obat yang diinginkan pada sirkulasi sistemik sehingga dapat memberikan respon farmakologis (Savjani *et al.*, 2012). Obat dengan kelarutan yang rendah akan mempengaruhi laju disolusi yang lebih lambat dan menurunkan bioavailabilitas karena tidak dapat sepenuhnya diserap melalui epitel gastrointestinal (Shargel *et al.*, 2012; Gibson, 2009). Disolusi merupakan prasyarat agar obat dapat diabsorpsi secara oral. Disolusi didefinisikan sebagai jumlah obat yang terlarut tiap satuan waktu, sedangkan kelarutan sering diartikan sebagai “kelarutan jenuh” yang merupakan jumlah maksimum obat yang dapat terlarut dalam keadaan kesetimbangan (Gibson, 2009).

Peningkatan kelarutan suatu obat dapat dilakukan melalui modifikasi fisik, modifikasi kimia senyawa obat, atau metode lainnya. Modifikasi fisik yang dapat dilakukan salah satunya adalah pengecilan ukuran partikel yaitu mikronisasi dan nanonisasi (Savjani *et al.*, 2012). Berdasarkan persamaan Ostwald-Freundlich (Persamaan 1.1), semakin kecil jari-jari suatu partikel (r), maka kelarutan kesetimbangan dari suatu partikel (S_r) akan meningkat. Namun, persamaan ini berlaku untuk partikel sferis yang berukuran lebih kecil dari 1000 nm (Sun *et al.*, 2012).

$$\rho V \frac{RT}{M} \ln \frac{S_r}{S_\infty} = \frac{2 \lambda_{sl}}{r} \dots\dots\dots \text{(Persamaan 1.1)}$$

Pengecilan ukuran partikel selain meningkatkan kelarutan, juga meningkatkan laju disolusi. Berdasarkan persamaan Noyes-Whitney (Persamaan 1.2), reduksi atau pengecilan ukuran partikel akan memperbesar luas permukaan senyawa obat yang kontak dengan media disolusi sehingga laju disolusi akan meningkat (Rachmaniar *et al.*, 2017; Gibson, 2009).

$$\frac{dC}{dt} = \left(\frac{D \times A}{h} \right) \times (C_s - C_t) \dots\dots\dots \text{(Persamaan 1.2)}$$

Upaya untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi suatu bahan obat dapat dilakukan dengan cara memperkecil ukuran partikel hingga berukuran 1 μm bahkan hingga skala nanometer atau submikron (kurang dari 1 μm) apabila diperlukan (Loh *et al.*, 2015). Reduksi ukuran partikel hingga skala mikrometer telah banyak menunjukkan peningkatan untuk kelarutan dan disolusi obat (Bartos *et al.*, 2016). Reduksi ukuran partikel hingga skala mikrometer membutuhkan waktu yang lebih singkat dan membutuhkan biaya yang lebih terjangkau serta lebih efisien dibandingkan reduksi ukuran partikel hingga skala nanometer (Bartos *et al.*, 2018).

Terdapat beberapa teknik untuk mereduksi ukuran partikel hingga skala mikrometer seperti *air jet milling*, *ball milling*, dan *wet milling*. *Wet milling* merupakan teknik reduksi ukuran partikel yang dapat diterapkan untuk mikronisasi menghasilkan partikel berukuran 1-50 μm maupun nanonisasi untuk menghasilkan partikel berukuran submikron. Dalam proses *wet milling* melibatkan pengecilan ukuran partikel obat yang terdispersi dalam media cair *aqueous* atau *non-aqueous* (Loh *et al.*, 2015; Bartos *et al.*, 2018). Media cair *aqueous* sebagai media pendispersi dalam mikrosuspensi tidak menyebabkan perubahan bentuk kristal ezetimibe menjadi amorf. Selain itu juga tidak menimbulkan adanya toksisitas serta lebih mudah dalam penanganannya (Bonventre, 2014).

Dalam mikrosuspensi dapat sekaligus ditambahkan polimer yang berfungsi untuk menjaga stabilitas ukuran partikel mikrosuspensi dan dapat berfungsi sebagai pengikat pada proses pembuatan tablet (Rabinow, 2004; Shete *et al.*, 2014; Rowe *et al.*, 2009). Kombinasi polimer-surfaktan atau polimer-polimer memberikan efek sinergis dalam preparasi dan stabilitas suspensi (Liu, 2013). Kombinasi antara PVP dengan SLS akan

mempertahankan ukuran partikel obat dalam suspensi untuk waktu yang lama. Pertumbuhan kristal obat akan dicegah dengan cara adsorpsi polimer PVP pada permukaan partikel obat dan distabilkan oleh surfaktan SLS melalui tolakan elektrostatis, sehingga kombinasi keduanya akan menghambat terjadinya aglomerasi (Pongpeerapat *et al.*, 2004).

Berdasarkan percobaan yang pernah dilakukan, diketahui bahwa bahan baku ezetimibe memiliki ukuran D_{90} sebesar 4,29-6,66 μm dan menunjukkan disolusi ezetimibe sekitar 50% dalam waktu 60 menit dalam media FaSSIF sehingga masih diperlukan strategi formulasi untuk dapat meningkatkan disolusi ezetimibe tersebut. Berdasarkan pemaparan di atas, maka dilakukan penelitian untuk mengetahui pengaruh ukuran partikel terhadap disolusi Ezetimibe. Pada penelitian ini akan dilakukan reduksi ukuran partikel ezetimibe hingga mencapai ukuran 1 μm menggunakan teknik *wet milling*. Mikrosuspensi ezetimibe yang terbentuk dikeringkan dengan teknik *freeze drying*, yaitu proses pengeringan dengan cara dibekukan dan disublimasikan dari fase padat menjadi fase gas hingga tidak terdapat pelarut yang terikat pada bahan (Fang and Bhandari, 2012). Mikrosuspensi yang telah dikeringkan dapat ditambah dengan bahan pengisi seperti laktosa dan mikrokristalin selulosa, kemudian dilanjutkan dengan proses tabletasi untuk menghasilkan tablet sebagai bentuk sediaan akhir. Untuk dapat melihat pengaruh dari reduksi ukuran partikel, maka juga diperlukan sebuah pembandingan berupa tablet yang dibuat dari bahan baku awal Ezetimibe yang tidak dilakukan proses reduksi ukuran partikel.

Hingga saat ini, tablet masih menjadi pilihan bentuk sediaan karena merupakan bentuk sediaan yang murah, nyaman untuk digunakan, dapat menutupi rasa pahit dari obat, dan tersedia berbagai jenis tablet dengan tingkat pelepasan yang berbeda. Terdapat beberapa metode utama dalam pembuatan pembuatan tablet, yaitu granulasi basah, granulasi kering, dan kompresi atau cetak langsung. Pemilihan proses pembuatan yang digunakan tergantung pada beberapa faktor, termasuk sifat kompresi zat terapeutik, ukuran partikel zat terapeutik dan eksipien dan stabilitas kimia zat terapeutik selama proses pembuatan (Jones, 2008). Perbedaan metode pembuatan tablet juga akan menghasilkan tablet dengan mutu fisik yang berbeda.

Menurut European Patent Specification, tablet yang mengandung Ezetimibe dapat dibuat dengan hanya melakukan langkah pengayakan komposisi bahan dan diikuti

dengan langkah kompresi langsung untuk membentuk sediaan tablet. Metode pembuatan tablet cetak langsung memungkinkan menghindari penggunaan air dan pelarut organik seperti alkohol atau campuran pelarut berair, sehingga lebih efektif dalam hal waktu dan biaya. Namun, metode pembuatan sediaan mengandung Ezetimibe sebagian besar menggunakan granulasi basah. Metode granulasi basah akan menghasilkan granul yang lebih cocok untuk kompaksi dibandingkan serbuk dan memberikan distribusi yang lebih seragam. Granulasi basah telah dipertimbangkan sebagai metode pilihan, meskipun dalam prosesnya memerlukan beberapa langkah tambahan untuk menghasilkan sediaan akhir. Pembuatan tablet dengan granulasi basah memerlukan waktu yang cukup lama dan biaya yang cukup tinggi karena membutuhkan pelarut air dan/atau pelarut organik untuk membasahi massa serbuk.

Berdasarkan latar belakang tersebut, maka pada penelitian ini akan dilakukan reduksi ukuran partikel Ezetimibe hingga didapatkan mikrosuspensi berukuran 1 μm dan dilakukan metode pembuatan tablet secara granulasi basah dan cetak langsung untuk mengetahui pengaruh perbedaan ukuran partikel dan metode pembuatan tablet terhadap disolusi tablet Ezetimibe.

1.2 Rumusan Masalah

- (1) Bagaimana pengaruh perbedaan ukuran partikel ezetimibe terhadap disolusi tablet yang dihasilkan ?
- (2) Bagaimana pengaruh metode pembuatan tablet granulasi basah dan cetak langsung terhadap disolusi tablet yang dihasilkan ?

1.3 Tujuan Penelitian

- (1) Menentukan pengaruh perbedaan ukuran partikel ezetimibe terhadap disolusi tablet yang dihasilkan
- (2) Menentukan pengaruh metode pembuatan tablet granulasi basah dan cetak langsung terhadap disolusi tablet yang dihasilkan

1.4 Manfaat Penelitian

1.4.1 Manfaat Bagi Ilmu Pengetahuan

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan sebagai sumber informasi dalam pengembangan ilmu pengetahuan mengenai tablet ezetimibe yang dibuat dari mikrosuspensi dengan teknik *wet milling*.

1.4.2 Manfaat Bagi Industri Farmasi

Penelitian ini diharapkan dapat menjadi langkah awal bagi industri farmasi dalam mengembangkan sediaan oral tablet ezetimibe obat *me-too* (mitu) yang diharapkan akan memiliki profil disolusi sama dengan profil disolusi produk inovator.