

RINGKASAN

PENGEMBANGAN SISTEM DISPERSI PADAT EZETIMIBE DENGAN MATRIKS POLOXAMER 407 (Dibuat dengan Metode Peleburan)

Rojikin

Ezetimibe adalah obat penghambat absorpsi kolesterol yang diindikasikan untuk digunakan sebagai monoterapi atau dalam kombinasi dengan statin untuk pengobatan hiperkolesterol primer. Ezetimibe termasuk dalam *Biopharmaceutics Clasification Sistem* (BCS) kelas II, karena memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (Lalwani *et al.*, 2013). Untuk mengatasi masalah disolusi dan bioavailabilitas karena kelarutan yang rendah dari ezetimibe, maka dibuat dispersi padat. Untuk meningkatkan laju disolusi obat, dapat dilakukan dengan penambahan adsorben dalam dispersi padat, sehingga meningkatkan luas permukaan efektif obat dan menyebabkan peningkatan laju disolusi (Parmar *et al.*, 2011).

Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan laju disolusi ezetimibe dengan pembuatan dispersi padat adsorpsi permukaan. Pada penelitian ini dibuat dispersi padat ezetimibe-poloxamer 407 dengan perbandingan 1:1. 1:2; 1:3 dan dispersi padat adsorpsi permukaan dengan adsorben Avicel PH 101-laktosa monohidrat (1:2) dengan perbandingan ezetimibe-poloxamer 407-adsorben 1:1:8; 1:2:7 dan 1:3:6 dengan metode peleburan. Selanjutnya dilakukan uji disolusi dan karakterisasi difraksi sinar-X dan *Differential Thermal Analysis* (DTA) terhadap dispersi padat dan dispersi padat adsorpsi permukaan. Hasil uji disolusi dan karakterisasi kemudian dibandingkan dengan ezetimibe murni.

Uji disolusi dilakukan dengan menggunakan pengaduk tipe II (dayung) dengan kecepatan pengadukan 50 rpm, media larutan SLS 0,45 % dalam dapar asetat 0,05 M pH 4,5 sebanyak 500 ml pada suhu $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Hasil penelitian menunjukkan terjadinya peningkatan efisiensi disolusi pada dispersi padat dan dispersi padat adsorpsi permukaan dibandingkan dengan ezetimibe murni, dispersi padat 1:3>1:2>1:1 dan dispersi padat adsorpsi permukaan 1:3:6>1:2:7>1:1:8. Hal tersebut menunjukkan bahwa dengan meningkatnya jumlah poloxamer 407 meningkatkan laju disolusi, sebab poloxamer 407 yang merupakan surfaktan dapat menurunkan tegangan permukaan sehingga meningkatkan pembasahan (Vyas *et al.*, 2009). Dari hasil tersebut juga diketahui bahwa efisiensi disolusi dispersi

padat adsorpsi permukaan 1:1:8 > dispersi padat 1:1, dispersi padat adsorpsi permukaan 1:2:7 > dispersi padat 1:2 dan dispersi padat adsorpsi permukaan 1:3:6 > dispersi padat 1:3. Hal tersebut menunjukkan bahwa dengan penambahan adsorben dapat meningkatkan laju disolusi dari dispersi padat karena ezetimibe teradsorpsi halus di permukaan adsorben sehingga dapat lebih meningkatkan pembasahan.

Hasil difraksi sinar-x ezetimibe murni memberikan puncak intensitas yang tinggi pada sudut 2θ : 7,79°; 8,15°; 13,8°; 15,7° dan 29,65° yang tidak terganggu oleh intensitas dari poloxamer 407, Avicel PH 101 dan laktosa monohidrat. Hasil difraktogram dari dispersi padat 1:1; 1:2; 1:3 dan dispersi padat adsorpsi permukaan 1:1:8; 1:2:7; 1:3:6, pada sudut tersebut mengalami penurunan intensitas ezetimibe bila dibandingkan dengan ezetimibe murni. Intensitas puncak difraksi tersebut menurun seiring dengan peningkatan jumlah poloxamer. Masih adanya puncak difraksi dari ezetimibe pada dispersi padat dan dispersi padat adsorpsi permukaan menunjukkan bahwa peningkatan laju disolusi dispersi padat dan dispersi padat adsorpsi permukaan tidak terlalu dipengaruhi oleh perubahan bentuk kristalin ezetimibe menjadi amorf, tetapi lebih dipengaruhi oleh adanya pembasahan dan solubilisasi dari poloxamer 407. Hasil karakterisasi DTA menunjukkan puncak ezetimibe yang tajam sudah tidak nampak pada dispersi padat karena ezetimibe terlarut dalam poloxamer 407 yang melebur (Parmar *et al.*, 2011).

ABSTRACT

DEVELOPMENT OF EZETIMIBE SOLID DISPERSION SYSTEM WITH POLOXAMER 407 (Prepared By Melting Method)

Rojikin

Ezetimibe is a poorly soluble-water drug which inhibit cholesterol absorption indicated for use as monotherapy or in combination with statin for the treatment of primary hypercholesterolemia. Solid dispersion is an efficient technique for improving dissolution rate. The aim of this study was to improve the dissolution rate of ezetimibe through surface solid dispersion by poloxamer 407 as carrier and combination of Avicel pH 101 and lactose monohydrate (1:2) as adsorbent.

Solid dispersion of ezetimibe-poloxamer 407 1:1; 1:2;1:3 and surface solid dispersion 1:1:8; 1:2:7; 1:3:6 were prepared by melting method. Evaluation were carried out by dissolution rate, X-ray diffraction (XRD) and Differential Thermal Analysis (DTA)

The result showed that surface solid dispersion 1:3:6 give a highest dissolution rate than the other. Characterization with XRD showed the significant decrease in crystallinity of pure drug present in solid dispersion or surface solid dispersion. Characterization with DTA showed the sharp melting peak of pure ezetimibe was not visible in solid dispersion, indicating that ezetimibe was dissolved in the melted poloxamer 407

Keywords: Ezetimibe, Poloxamer 407, Solid Dispersion, Surface Solid Dispersion, Dissolution Rate, X-Ray Diffraction, DTA