

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Rute pemberian obat secara oral adalah rute yang paling umum dan disukai karena kenyamanan dan kemudahan penggunaannya, tetapi obat oral yang sukar larut dalam air biasanya akan menunjukkan laju disolusi dan penyerapan yang rendah (Penta *et al.*, 2014). Kelarutan adalah salah satu sifat fisika-kimia yang penting untuk dipertimbangkan dalam pengembangan formulasi terkait penyerapan obat (Naidu *et al.*, 2013). Penyerapan obat di saluran gastrointestinal (GI) dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, dengan faktor yang paling signifikan adalah kelarutan dalam air dan atau permeabilitas membran dari molekul obat, karena obat pertama kali harus larut dalam lambung dan atau cairan usus sebelum kemudian dapat menembus membran saluran pencernaan untuk mencapai sirkulasi sistemik (Sridhar *et al.*, 2013).

Ezetimibe adalah obat penghambat absorpsi kolesterol yang diindikasikan untuk digunakan sebagai monoterapi atau dalam kombinasi dengan statin untuk pengobatan hiperkolesterol primer. Ezetimibe dapat mencegah penyerapan kolesterol di dinding usus tanpa mempengaruhi absorpsi vitamin yang larut dalam lemak, trigliserida dan asam empedu. Ezetimibe termasuk dalam *Biopharmaceutics Clasification Sistem* (BCS) kelas II, karena memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. Bioavailabilitas absolut ezetimibe belum diketahui sedangkan bioavailabilitas bervariasi antar individu berkisar antara 34-60% (Lalwani *et al.*, 2013).

Berbagai strategi dilakukan untuk mengatasi masalah yang terkait dengan kelarutan obat rute oral, diantaranya pembentukan *prodrug*,

kompleksasi, mikrokapsulasi, penggunaan surfaktan, lipid, peningkat permeasi, mikronisasi, pembentukan garam, siklodekstrin, nanopartikel, *self emulsifying drug delivery system* dan dispersi padat. Salah satu pendekatan formulasi yang telah terbukti secara signifikan meningkatkan penyerapan obat tersebut adalah dengan dispersi padat (Sridhar *et al.*, 2013). Dispersi padat adalah cara yang efisien untuk meningkatkan laju disolusi dan bioavailabilitas berbagai obat yang sukar larut (Bhowmik *et al.*, 2012).

Dispersi padat adalah dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam matriks inert pada keadaan padat yang dibuat dengan cara pelarutan, peleburan, dan pelarutan-peleburan (Chiou and Riegelman, 1971). Dispersi padat terdiri dari setidaknya dua komponen yang berbeda, umumnya matriks hidrofilik dan obat hidrofobik. Ketika dispersi padat terkena media air, matriks akan larut dan melepaskan obat sebagai partikel koloid dengan luas permukaan yang meningkat, sehingga menghasilkan laju disolusi yang lebih tinggi dan meningkatkan bioavailabilitas obat yang sukar larut air (Sridhar *et al.*, 2013). Matriks memiliki pengaruh pada karakteristik disolusi obat, karena laju disolusi suatu komponen dipengaruhi oleh komponen lain dalam campuran. Obat dengan matriks yang larut air, pelepasan obat dari matriks akan berlangsung cepat dan sebaliknya obat dengan matriks sukar larut atau tidak larut air akan menyebabkan pelepasan obat dari matriks berlangsung lambat (Sridhar *et al.*, 2013). Selain itu matriks dispersi padat harus inert dan tidak toksik (Vadnere *et al.*, 2002).

Berbagai matriks atau pembawa hidrofilik seperti polietilena glikol (PEG), polivinilpirolidon (PVP), hidroksipropil selulosa, hidroksipropilmetil selulosa, gom, gula, manitol, urea (Prajapati *et al.*, 2007) dan poloxamer 407 telah diteliti untuk peningkatan karakteristik disolusi dan bioavailabilitas obat yang sukar larut air (Devi *et al.*, 2013). Pemilihan polimer yang digunakan sebagai matriks dispersi padat

didasarkan pada beberapa faktor, termasuk fisikokimia dan farmakokinetik.

Poloxamer 407 adalah kopolimer *triblock* dengan rantai pusat polioksipropilena yang bersifat hidrofobik dan dua rantai samping polioksietilen yang bersifat hidrofilik. Poloxamer 407 telah menjadi salah satu bahan yang paling luas diteliti terkait respon bahan terhadap suhu. Suhu fase transisi poloxamer 407 terutama tergantung pada konsentrasinya. Poloxamer 407 cocok untuk teknik pelepasan pada dispersi padat karena memiliki titik lebur yang rendah (52-57 °C), selain itu poloxamer 407 diketahui memiliki toksisitas rendah, mudah larut air, pelepasan obat yang baik, kompatibel dengan bahan kimia lain dan tidak menyebabkan iritasi (Chen *et al.*, 2013).

Untuk meningkatkan laju disolusi obat, dapat dilakukan kombinasi metode dispersi padat dengan adsorpsi permukaan, yaitu dengan mengadsorpsikan dispersi padat pada permukaan bahan pembawa yang berfungsi sebagai adsorben, untuk meningkatkan luas permukaan (Vasconcelos *et al.*, 2007). Selain itu, pembentukan dispersi padat adsorpsi permukaan digunakan untuk mengurangi aglomerasi obat dan memperbaiki sifat alir, karena pada dispersi padat biasanya dihasilkan produk yang lengket dan sulit untuk diproses (Parmar *et al.*, 2011).

Matriks atau pembawa yang dapat digunakan sebagai adsorben dalam dispersi padat adsorpsi permukaan adalah matriks yang tidak larut air, berpori dan hidrofilik. Pelepasan obat dari matriks tergantung pada sifat hidrofilik, ukuran partikel, porositas dan luas permukaan dari matriks. Lebih besar luas permukaan yang tersedia untuk adsorpsi permukaan obat maka laju disolusi akan semakin tinggi. Beberapa matriks yang biasa digunakan sebagai adsorben dalam dispersi padat adalah silikon dioksida, natrium starch glikolat, kroskarmelosa, krosprovidon mikrokristalin selulosa dan laktosa (Kiran *et al.*, 2009 ; Parmar *et al.*, 2011).

Avicel PH 101 adalah depolimerisasi dari selulosa yang berwarna putih, tidak berbau, tidak berasa, praktis tidak larut dalam air, tapi dapat mengembang dengan adanya air. Serbuk kristal terdiri dari partikel berpori yang tersedia secara komersial dalam beberapa ukuran partikel yang berbeda. Avicel PH 101 biasa digunakan sebagai suspending agen, pengikat, pengisi, disintegran dan adsorben pada tablet (Rowe *et al.*, 2009).

Laktosa monohidrat merupakan disakarida alami, yang diperoleh dari susu, yang terdiri dari galaktosa dan glukosa. Laktosa monohidrat memiliki titik lebur 201-202 °C, praktis tidak larut dalam kloroform, etanol dan eter, kelarutan dalam air 1 : 5,24. Laktosa secara luas digunakan sebagai pengisi atau pengikat dalam tablet dan kapsul, dan biasanya digunakan dalam produk liofilisasi dan formula bayi. Laktosa juga digunakan sebagai pengisi dalam bubuk kering inhalasi (Rowe *et al.*, 2009) dan adsorben dalam dispersi padat adsorpsi permukaan (Parmar *et al.*, 2011).

Sifat Avicel yang tidak larut air dan dapat mengembang dengan adanya air sesuai dengan persyaratan suatu bahan sebagai adsorben untuk dapat mengadsorpsi suatu sistem dispersi padat. Sedangkan laktosa monohidrat yang mudah larut dalam air diharapkan dapat meningkatkan pembasahan dari ezetimibe. Parmar *et al.*, pada tahun 2011 telah melakukan penelitian dalam upaya peningkatan laju disolusi ezetimibe dengan pembuatan kombinasi dispersi padat dan adsorpsi permukaan dengan perbandingan ezetimibe-matriks 1:1; 1:2 dan 1: 3 dengan menggunakan matriks PEG 4000, PEG 6000 dan gelusir. Oleh karena itu pada penelitian ini dilakukan pengembangan pembuatan sistem dispersi padat ezetimibe-poloxamer 407 dengan perbandingan 1:1 ; 1:2 ; 1:3 yang diadsorpsikan pada adsorben. Adsorben yang digunakan yaitu Avicel PH 101-laktosa monohidrat dengan perbandingan 1:2, karena dari hasil penelitian pada

perbandingan tersebut menghasilkan tablet dengan kekerasan yang memenuhi persyaratan. Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui laju disolusi dan karakteristik ezetimibe pada dispersi padat dengan adsorpsi permukaan menggunakan adsorben Avicel PH 101-laktosa monohidrat (1:2). Sistem dispersi padat dan dispersi padat yang diadsorpsikan pada bahan pembawa ini dibuat dengan metode peleburan dengan perbandingan ezetimibe-poloxamer 407 1:1 ; 1:2 ; 1:3 dan perbandingan ezetimibe-poloxamer 407-adsorben 1:1:8 ; 1:2:7 ; 1:3:6. Kemudian dilakukan uji disolusi dan karakterisasi dengan Difraksi sinar-X dan *Differential Thermal Analysis* (DTA) terhadap sistem tersebut. Difraksi sinar-X dilakukan untuk melihat perubahan kristalinitas dari ezetimibe sebelum dan sesudah dibuat dispersi padat dan dispersi padat adsorpsi permukaan, sedangkan DTA untuk melihat perubahan titik lebur dari ezetimibe sebelum dan sesudah dibuat dispersi padat dan dispersi padat adsorpsi permukaan dan melihat pengaruhnya terhadap laju disolusi.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh kadar poloxamer 407 sebagai matriks terhadap laju disolusi ezetimibe dalam dispersi padat ezetimibe-poloxamer 407 dengan perbandingan 1:1 ; 1:2 dan 1:3.
2. Bagaimana pengaruh penambahan Avicel PH 101-laktosa monohidrat (1:2) sebagai adsorben terhadap laju disolusi ezetimibe dalam dispersi padat ezetimibe-poloxamer 407 dengan perbandingan 1:1 ; 1:2 dan 1:3.
3. Bagaimana pengaruh kadar poloxamer 407 sebagai matriks terhadap karakteristik fisik ezetimibe dalam dispersi padat

dan dispersi padat adsorpsi permukaan dengan menggunakan Difraksi sinar-X dan *Differential Thermal Analysis* (DTA).

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan pengaruh kadar poloxamer 407 sebagai matriks terhadap laju disolusi dispersi padat ezetimibe-poloxamer 407 dengan perbandingan 1:1 ; 1:2 dan 1:3.
2. Menentukan pengaruh penambahan Avicel PH 101-laktosa monohidrat sebagai adsorben terhadap laju disolusi ezetimibe dalam dispersi padat ezetimibe-poloxamer 407 dengan perbandingan 1:1 ; 1:2 dan 1:3.
3. Menentukan pengaruh kadar poloxamer 407 sebagai matriks terhadap karakteristik fisik ezetimibe dalam dispersi padat dan dispersi padat adsorpsi permukaan dengan menggunakan Difraksi sinar-X dan *Differential Thermal Analysis* (DTA).

1.4 Manfaat Penelitian

Penelitian ini diharapkan dapat digunakan untuk pertimbangan pengembangan formulasi ezetimibe guna meningkatkan laju disolusi ezetimibe.