

## BAB III

### KERANGKA KONSEPTUAL

#### 3.1 Uraian Kerangka Konseptual

Kelarutan adalah salah satu sifat fisika-kimia yang penting untuk dipertimbangkan dalam pengembangan formulasi sediaan 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 (Sridhar *et al.*, 2013).

Ezetimibe adalah obat penghambat absorpsi kolesterol yang diindikasikan untuk digunakan sebagai monoterapi atau dalam kombinasi dengan statin untuk pengobatan hiperkolesterolemia 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. Dispersi padat adalah dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa inert atau matriks pada keadaan padat yang dibuat dengan cara pelarutan, peleburan, dan pelarutan-peleburan. (Chiou dan Riegelman, 1971). Keuntungan dari dispersi padat adalah terjadinya pengecilan ukuran partikel, peningkatan keterbasahan, partikel memiliki tingkat porositas yang tinggi, dan menghasilkan obat dalam bentuk amorf (Vasconcelos *et al.*, 2007).

Pemilihan matriks memiliki pengaruh pada karakteristik disolusi obat, karena laju disolusi satu komponen dipengaruhi oleh komponen lain dalam campuran beberapa komponen. Obat dengan matriks yang larut, pelepasannya akan berlangsung cepat dan sebaliknya obat dengan matriks

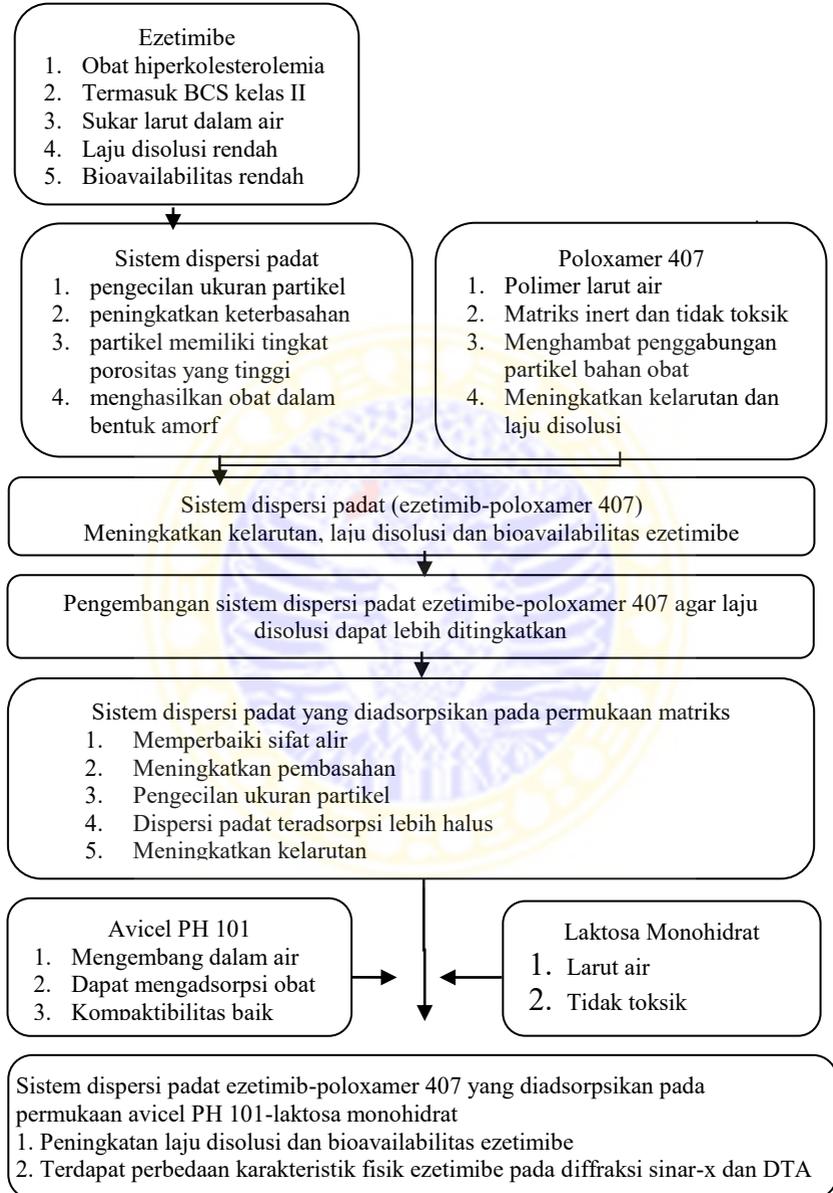
yang sukar larut atau tidak larut menyebabkan pelepasan obat dari matriks lambat (Sridhar *et al.*, 2013). Selain itu matriks dispersi padat harus inert dan tidak toksik (Vadnere *et al.*, 2002). Pada penelitian ini digunakan matriks poloxamer 407. Poloxamer 407 cocok untuk teknik pelepasan pada dispersi padat karena memiliki titik lebur yang rendah (52-57 °). 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 dengan penambahan adsorben dalam dispersi padat, sehingga meningkatkan luas permukaan efektif obat dan menyebabkan peningkatan laju disolusi (Parmar *et al.*, 2011). Matriks yang digunakan dalam dispersi padat adsorpsi permukaan adalah matriks yang tidak larut air, berpori dan hidrofilik (Kiran *et al.*, 2009). Selain itu adsorben dapat digunakan digunakan untuk memperbaiki sifat alir pada dispersi padat yang biasanya menghasilkan produk yang lengket dan sulit untuk diproses (Parmar *et al.*, 2011). Pada penelitian ini ezetimibe dibuat dispersi padat dengan matriks poloxamer 407 dengan perbandingan 1:1 ; 1:2 dan 1:3 yang dibuat dengan metode pelepasan, karena ezetimibe stabil terhadap pemanasan dan poloxamer 407 yang digunakan sebagai matriks memiliki titik lebur yang rendah yaitu 52-57°C. Selain itu dibuat dispersi padat adsorpsi permukaan ezetimibe-poloxamer 407-adsorben 1:1:8; 1:2:7 dan 1:3:6 dengan adsorben Avicel 101-laktosa monohidrat (1:2) karena Avicel PH 101 dapat mengembang dengan baik dalam air, dapat meningkatkan kompaktibilitas, selain itu Avicel merupakan desintegan yang dapat membantu pelepasan obat. Sedangkan laktosa monohidrat yang larut air dapat meningkatkan pembasahan obat (Rowe *et al.* 2009). Selain uji disolusi, uji karakteristik fisik dilakukan untuk mengetahui perbedaan ezetimibe dengan dispersi

padat dan dispersi padat adsorpsi permukaan. Pada penelitian ini, uji karakteristik fisik dilakukan dengan Difraksi sinar-X dan *Differential Thermal Analysis* (DTA)



### 3.2 Alur Kerangka Konseptual



**Gambar 3.1** Alur Kerangka Konseptual