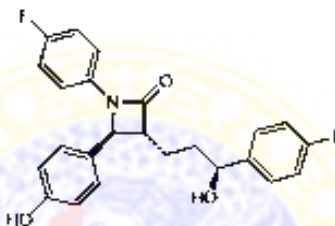


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Ezetimibe

Ezetimibe mempunyai nama kimia (3*R*,4*S*)-1-(*p*-Fluorophenyl)-3-[(3*S*)-3-(*p*-fluorophenyl)-3-hydroxypropyl]-4-(*p*-hydroxyphenyl)-2-azetidinone. Rumus molekul ezetimibe adalah C₂₄H₂₁F₂NO₃, dengan berat molekul 409,4 (Sweetman, 2009).



Gambar 2.1 Struktur Kimia Ezetimibe (Sweetman, 2009).

Ezetimibe adalah obat penghambat absorpsi kolesterol yang diindikasikan untuk digunakan sebagai monoterapi atau dalam kombinasi dengan statin untuk pengobatan hiperkolesterolemia primer (Lalwani *et al.*, 2013). Efek pada penyerapan kolesterol adalah konstan selama rentang dosis 5-20 mg per hari (Katzung, 2004), biasanya diberikan secara oral dalam dosis 10 mg sekali sehari (Sweetman, 2009). Ezetimibe dapat menghambat penyerapan kolesterol dalam lumen usus sebesar 54%, sehingga penurunan LDL-C -20%. Ezetimibe mencegah penyerapan kolesterol di dinding usus tanpa mempengaruhi absorpsi vitamin yang larut dalam lemak, trigliserida dan asam empedu. (Lalwani *et al.*, 2013). Rata-rata penurunan kolesterol LDL dengan ezetimibe pada pasien dengan hiperkolesterolemia primer adalah sekitar 18% (Katzung, 2004).

Ezetimibe sangat larut dalam etanol, metanol dan aseton dan praktis tidak larut dalam air. Ezetimibe memiliki titik lebur 163-166 °C dan stabil pada suhu kamar (Lestari, 2011). Ezetimibe termasuk dalam *Biopharmaceutics Clasification Sistem* (BCS) kelas II, karena memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. Ezetimibe mudah diserap dan terkonjugasi dalam usus dan hati menjadi glukuronida aktif. Ezetimibe dan glukuronida lebih dari 90% terikat protein plasma (Sweetman, 2009). Ezetimibe mencapai kadar puncak dalam 12-14 jam (Katzung, 2004). Ezetimibe diekskresikan terutama di feses melalui empedu dan mengalami daur ulang enterohepatik pada pemberian oral, sekitar 78% diekskresikan dalam feses, terutama dalam bentuk ezetimibe, dan sekitar 11% diekskresikan dalam urin, terutama dalam bentuk glukuronida. Ezetimibe memiliki waktu paruh 22 jam (Sweetman, 2009). Bioavailabilitas absolut ezetimibe belum diketahui sedangkan bioavailabilitas bervariasi antar individu berkisar antara 34-60% (Lalwani *et al.*, 2013).

Selain dampaknya pada kadar kolesterol darah, ezetimibe memiliki beberapa keunggulan dibandingkan dengan obat penurun lipid lain, karena dapat diberikan sekali sehari dan absorpsinya tidak dipengaruhi oleh makanan, ezetimibe berguna pada pasien dengan riwayat ketidakpatuhan terhadap pengobatan karena glukuronida yang merupakan bentuk utama metabolisme ezetimibe memiliki potensi interaksi obat dihati lebih rendah dibandingkan dengan obat lain seperti statin. Ezetimibe tidak meningkatkan kadar TG sebagai akibat dari mekanisme pengurangan LDL-C. Meskipun efek penurun lipid aditif ezetimibe menunjukkan hasil yang baik, studi klinis dari ezetimibe dibatasi maksimal 12 minggu, karena kekurangan informasi mengenai ezetimibe untuk terapi jangka panjang dan profil keamanannya. Efek penurunan LDL-C dengan ezetimibe dapat terlihat pada 2 minggu awal setelah mulai terapi (Jeu *and* Cheng, 2003).

2.2 Dispersi Padat

Pada tahun 1961, Sekiguchi dan Obi pertama kali memperkenalkan dispersi padat untuk meningkatkan disolusi dan absorpsi obat oral yang sukar larut air. Mereka memperkenalkan pembentukan campuran eutektik dari obat yang sukar larut dalam air dengan pembawa yang mudah larut. Dispersi padat adalah dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa inert atau matriks pada bentuk padat yang dibuat dengan cara pelarutan (fusi), peleburan, dan pelarutan-peleburan. (Chiou dan Riegelman, 1971).

Dispersi padat adalah sebuah produk padat yang terdiri dari setidaknya dua komponen yang berbeda, umumnya matriks bersifat hidrofilik dan obat hidrofobik. Matriks dapat berupa kristal atau amorf. Obat dapat tersebar molekuler, dalam partikel amorf (*cluster*) atau partikel kristal (Dhirendra *et al.*, 2009). Ketika dispersi padat terkena media air, matriks akan larut dan melepaskan obat dalam bentuk partikel koloid, sehingga luas permukaannya meningkat dan laju disolusinya meningkat (Sridhar *et al.*, 2013). Pelepasan obat dari dispersi padat tersebut bisa dibantu oleh polimer sebagai matriksnya (Singh *et al.*, 2011).

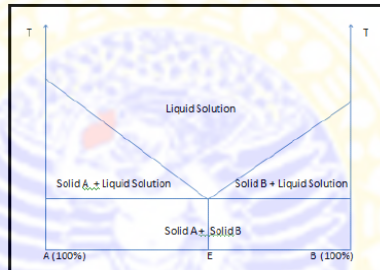
Banyak penelitian tentang dispersi padat untuk obat yang sukar larut dan sangat permeabel terhadap membran biologis yang menyebabkan suatu obat memiliki laju disolusi yang rendah. Oleh karena itu, absorpsi akan di percepat dengan peningkatan laju disolusi (Dhirendra *et al.*, 2009). Obat dalam *Biopharmaceutics Clasification Sistem* (BCS) kelas II adalah obat dengan kelarutan yang rendah dan permeabilitas membran tinggi, dan oleh karena itu, dispersi padat terutama digunakan untuk meningkatkan absorpsi dan bioavailabilitas obat BCS Kelas II (Kalia and Poddar, 2011).

2.2.1 Klasifikasi dispersi padat

Sistem dispersi padat diklasifikasikan berdasarkan susunan molekulnya sebagai berikut (Bhut *et al.*, 2012)

2.2.1.1 Campuran eutektik

Campuran eutektik sederhana terdiri dari dua senyawa yang campur secara homogen dalam bentuk cair tetapi hanya pada komposisi tertentu dan selebihnya dalam bentuk padat. Campuran eutektik padat biasanya dibuat dengan pendinginan cepat dari leburan yang menyatu dari kedua senyawa yang membentuk larutan.



Gambar 2.2 Diagram fase campuran eutektik (Bhut *et al.*, 2012)

2.2.1.2 Endapan amorf dari kristal matriks

Metode ini mirip dengan yang campuran eutektik sederhana. Bedanya dalam metode ini, bahan obat diendapkan dalam bentuk amorf.

2.2.1.3 Larutan padat

Larutan padat mirip dengan larutan cair, yang terdiri dari hanya satu fase terlepas dari jumlah komponen. Pada larutan padat ukuran partikel obat telah direduksi menjadi molekuler dan laju disolusi ditentukan oleh laju disolusi dari matriks. Larutan padat diklasifikasikan berdasarkan kelarutannya sebagai berikut :

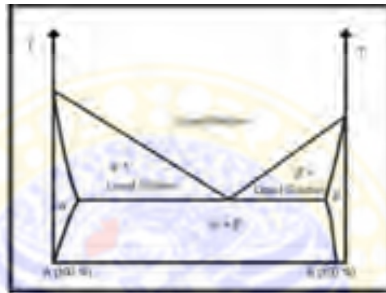
2.2.1.3.1 Larutan padat terus menerus / kontinyu

Dalam larutan padat kontinyu, komponen yang larut dalam semua perbandingan karena kekuatan ikatan antara dua komponen lebih kuat dari

pada kekuatan ikatan antara molekul dari masing-masing komponen tersebut.

2.2.1.3.2 Larutan Padat terputus / diskontinyu

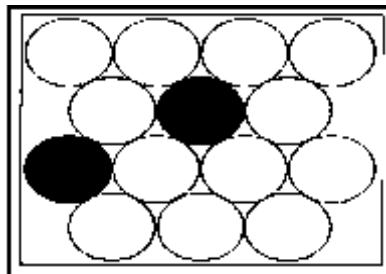
Larutan padat, dimana kelarutan satu komponen dalam komponen lain terbatas. Larutan padatnya terbentuk ketika kelarutan dua komponen tersebut melebihi 5%



Gambar 2.3 Diagram fase larutan padat diskontinyu (Bhut *et al.*, 2012)

2.2.1.3.3 Larutan Padat substitusi

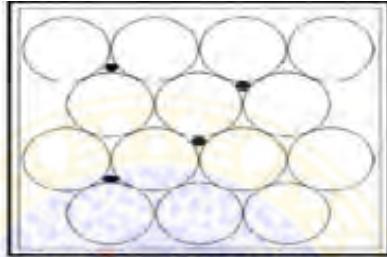
Dalam larutan padat, molekul zat terlarut dapat menggantikan molekul pelarut dalam kisi kristal atau masuk ke celah antara molekul pelarut. Pergantian ini hanya mungkin bila perbedaan ukuran molekul zat terlarut dan molekul pelarut kurang dari 15%.



Gambar 2.4 Larutan padat substitusi (Bhut *et al.*, 2012)

2.2.1.3.4 Larutan Padat Interstitial

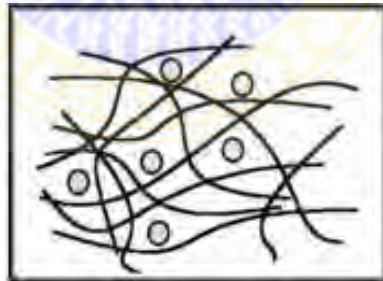
Dalam larutan padat interstitial, molekul terlarut menempati ruang interstitial antara molekul pelarut dalam kisi kristal. Molekul zat terlarut harus memiliki diameter molekul yang tidak lebih besar dari 0,59 kali dari diameter molekul pelarut dan volume molekul zat terlarut harus kurang dari 20% dari pelarut.



Gambar 2.5 Larutan padat interstitial (Bhut *et al.*, 2012)

2.2.1.3.5 Larutan Padat amorf

Dalam larutan padat amorf, molekul zat terlarut tersebar secara molekuler tapi tidak teratur dalam pelarut amorf. Larutan padat amorf dapat dibentuk dengan penggunaan polimer sebagai pembawa.



Gambar 2.6 Larutan padat amorf (Bhut *et al.*, 2012)

2.2.1.4 Larutan gelas dan suspensi gelas (*glass solution and glass suspension*)

Larutan gelas (*glass solution*) adalah sistem gelas homogen yang terlarut dalam matriks gelas. Ukuran partikel fase terdispersi tergantung pada laju pendinginan / penguapan. Larutan gelas terbentuk dengan campur atau larutnya bahan obat dan pembawa dalam bentuk padat, pembentukan kompleks pada pendinginan atau penguapan cepat selama pembuatan. Suspensi gelas (*glass suspension*) adalah campuran dimana endapan partikel tersuspensi dalam pelarut gelas. Dalam larutan gelas dan suspensi gelas, energi kisi sangat rendah.

2.2.2 Metode Pembuatan Dispersi Padat

Beberapa metode yang digunakan untuk pembuatan sistem dispersi padat diantaranya (Sridhar *et al.*, 2013)

2.2.2.1 Metode peleburan atau Fusi

Metode peleburan atau fusi adalah metode dimana campuran fisik obat dan matriks yang larut air dipanaskan secara langsung sampai meleleh. Campuran yang meleleh kemudian dipadatkan dengan cepat dalam *ice-bath* dengan pengadukan kuat. Massa yang berbentuk padat kemudian ditumbuk dan diayak. Dengan teknik pendinginan cepat tersebut akan memberikan dispersi yang halus, namun obat atau matriks mungkin terurai selama proses fusi yang dilakukan pada suhu tinggi. Hal ini juga dapat menyebabkan penguapan pada obat yang mudah menguap atau matriks yang mudah menguap selama proses fusi pada suhu tinggi. Beberapa cara untuk mengatasi masalah ini bisa dengan memanaskan campuran fisik dalam wadah tertutup atau leburan divakum atau diberi gas inert seperti nitrogen untuk mencegah degradasi oksidatif obat atau matriks.

Keuntungan utama dari metode ini adalah sederhana dan ekonomis sedangkan kerugiannya :

1. Metode ini hanya bisa digunakan untuk obat dan matriks yang tahan terhadap pemanasan. Beberapa obat atau matriks mungkin terurai selama proses fusi pada suhu tinggi.
2. Selama pendinginan, terjadi perubahan kelarutan obat dan matriks yang dapat mengakibatkan pemisahan fasa. Ketika campuran didinginkan perlahan, akan terbentuk kristal padat dari obat, sedangkan pendinginan yang cepat akan menghasilkan dispersi padat yang amorf.

2.2.2.2 Metode pelarutan

Langkah pertama dalam metode pelarutan adalah pembuatan larutan yang mengandung matriks dan obat. Langkah kedua menghilangkan pelarut yang kemudian akan terjadi pembentukan dispersi padat. Pencampuran pada tingkat molekuler lebih disukai, karena dapat menghasilkan disolusi yang optimal. Keuntungan utama dari metode pelarutan adalah dekomposisi dari obat atau pembawa akibat pemanasan dapat dicegah karena diperlukan suhu relatif rendah untuk penguapan pelarut organik.

2.2.2.3 Metode peleburan-pelarutan

Metode ini dilakukan dengan melarutkan obat dalam pelarut yang cocok, kemudian menggabungkan larutan tersebut ke matriks yang telah mencair, kemudian diuapkan sampai sempurna, sampai hanya tersisa lapisan film. Lapisan film ini kemudian dikeringkan sampai berat konstan 5 -10% (b / b) dari berat awal. Pelarut yang digunakan dapat mempengaruhi bentuk polimorfik obat yang mengendap dalam dispersi padat. Teknik ini memiliki keuntungan dibandingkan metode fusi dan pelarutan yaitu dapat

digunakan untuk obat-obatan dengan dosis rendah misalnya di bawah 50 mg, dan sangat berguna untuk obat yang termolabil atau memiliki titik lebur yang tinggi.

2.2.2.4 Metode peleburan ekstrusi

Tahap metode peleburan ekstrusi terdiri dari ekstrusi dengan kecepatan rotasi tinggi, obat dan matriks sebelumnya dicampur pada titik lebur dalam jangka waktu yang singkat. Dispersi padat dengan metode ini terdiri dari bahan aktif dan matriks yang dibuat dengan ekstrusi pemanasan tinggi menggunakan *co-rotating twin-screw extruder*. Campuran obat dan matriks secara bersamaan meleleh, homogen dan kemudian diekstrusi dan dibentuk sebagai tablet, butiran, pelet, lembaran, batangan atau bubuk yang kemudian dapat diproses lebih lanjut menjadi tablet konvensional. Keuntungan dari metode peleburan ekstrusi panas adalah campuran obat dan matriks hanya dikenakan suhu tinggi selama sekitar satu menit, yang memungkinkan digunakan untuk obat yang agak termolabile saat diproses, konsentrasi obat dalam dispersi sekitar 40% (b / b) dari bobot awal.

2.2.2.5 Teknik liofilisasi (*freeze-dry*)

Liofilisasi dilakukan dengan teknik pencampuran di mana obat dan matriks dilarutkan dalam pelarut, kemudian dibekukan dan dibuat menyublim untuk mendapatkan dispersi molekul liofilisasi. Teknik ini direkomendasikan sebagai teknik alternatif untuk pelarutan penguapan. Keuntungan dari *freeze dry*, obat mengalami stres termal minimal selama pembentukan dispersi padat dan risiko pemisahan fasa dapat diminimalkan.

2.2.2.6 Teknologi cairan super kritis

Pada teknologi cairan super kritis, karbon dioksida digunakan sebagai pelarut obat menggantikan pelarut organik. Setelah partikel obat

terlarut dalam cairan super kritis, obat dapat direkristalisasi pada ukuran partikel sangat kecil sampai ke tingkat sub-mikron. Teknologi cairan super kritis telah menunjukkan kemampuan untuk membuat suspensi nanopartikel dengan diameter 5-2000 nm. Proses ini dilakukan dengan penyemprotan larutan yang terdiri dari obat dan pelarut superkritis kontinyu. Penggunaan karbon dioksida sebagai pelarut superkritis menguntungkan karena lebih mudah untuk dihilangkan saat proses selesai, meskipun sejumlah kecil karbon dioksida tetap terperangkap di dalam polimer, tetapi itu tidak menimbulkan bahaya bagi pasien. Selain kemampuan karbon dioksida sebagai plasticizer dan mengembangkan polimer, proses dapat dilakukan pada suhu kamar karena cairan superkritis dapat menurunkan suhu proses pelelehan pada dispersi dengan mengurangi suhu leleh zat aktif yang tersebar.

2.2.3 Keuntungan Dispersi Padat

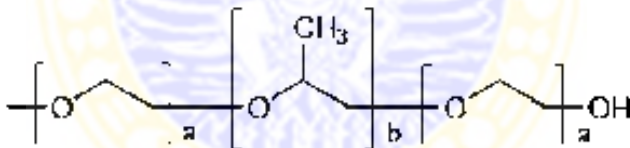
Keuntungan dari dispersi padat sebagai berikut : (Vasconcelos *et al.*,2007)

1. Dispersi padat memperkecil ukuran partikel dan dengan demikian luas permukaan meningkat dan peningkatan laju disolusi dicapai, sehingga bioavailabilitas meningkat.
2. Meningkatkan keterbasahan, sehingga terjadi peningkatan kelarutan. Di sini matriks sangat berperan untuk meningkatkan keterbasahan partikel.
3. Partikel dalam dispersi padat memiliki tingkat porositas yang tinggi. Peningkatan porositas partikel dispersi padat mempercepat profil pelepasan obat. Peningkatan porositas juga tergantung pada sifat pembawa.

4. Dalam dispersi padat, obat terbentuk sebagai larutan jenuh dalam bentuk polimorfik metastabil. Sehingga menghasilkan obat dalam bentuk amorf dan meningkatkan kelarutan partikel.

2.3 Poloxamer 407

Poloxamer memiliki nama lain Lutrol, Monolan, Pluronic, poloxalkol, poloxamera, polyethylene–propylene glycol copolymer, polyoxyethylene–polyoxypropylenecopolymer, Supronic, Synperonic. Nama kimia dari poloxamer adalah α -Hydro- ω -hydroxypoly(oxyethylene)poly(oxypropylene) poly-(oxyethylene) block copolymer. Poliol-poliol poloxamer adalah seri blok kopolimer dari etilen oksida dan propilen oksida mengikuti formula umum $\text{HO}(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a(\text{C}_3\text{H}_6\text{O})_b(\text{C}_2\text{H}_4\text{O})_a\text{H}$ (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 2.7 Struktur Kimia Poloxamer (Rowe *et al.*, 2009).

Poloxamer umumnya berwarna putih, berbentuk lilin, butiran granul mudah mengalir, atau berbentuk padatan, praktis tidak berbau dan tidak berasa. Poloxamer merupakan bahan yang stabil. Dalam bentuk larutan dalam air stabil dengan adanya asam, alkali, dan ion logam. Poloxamer memiliki memiliki berat molekul dan bentuk fisik yang bervariasi. Berbagai macam tipe dari poloxamer dapat dilihat pada tabel II.1

Tabel II.1 Berbagai macam tipe poloxamer beserta bentuk fisik dan berat molekul (Rowe *et al.*, 2009)

Poloxamer	Bentuk fisik	Jumlah C ₂ H ₄ O	Jumlah C ₃ H ₆ O	Berat Molekul	Titik Lebur (°C)
124	Cair	12	20	2090-2360	16
188	Padat	80	27	7680-9510	52-57
237	Padat	64	37	6840-8830	49
338	Padat	141	44	12700-17400	57
407	Padat	101	56	9840-14600	52-57

Poloxamer merupakan kopolimer polioksietilena-polioksiopropilena nonionik. Bagian polioksietilen bersifat hidrofilik sedangkan bagian polioksiopropilena bersifat hidrofobik. Poloxamer digunakan dalam formulasi farmasi sebagai pengemulsi atau untuk meningkatkan kelarutan, juga dapat digunakan sebagai pembasah, pengikat dan coating tablet (Rowe *et al.* 2009). Karena titik leburnya rendah, poloxamer cocok untuk teknik peleburan pada dispersi padat (El-Badry *et al.*, 2013).

Poloxamer 407 adalah kopolimer triblock dengan rantai hidrofobik pusat polioksiopropilena dan dua rantai hidrofilik lateral yang identik dari polioksietilen (Chen *et al.*, 2013). Poloxamer 407 berwarna putih berupa butiran granul mudah mengalir, atau berbentuk padatan, praktis tidak berbau dan tidak berasa, memiliki titik lebur 52-57 °C. Poloxamer 407 larut dalam alkohol 95%, propan-2-ol dan air (Rowe *et al.* 2009). Poloxamer 407 lebih larut dalam air dingin daripada dalam air panas. Poloxamer 407 dapat dimanfaatkan secara efektif dalam pengembangan sistem penghantaran obat (Galgatte *et al.* 2014). Poloxamer 407 diketahui memiliki toksisitas rendah, mudah larut air, pelepasan obat yang baik. kompatibel dengan bahan kimia lain dan tidak menyebabkan iritasi kulit (Chen *et al.*, 2013)

2.4 Sistem Adsorpsi Permukaan

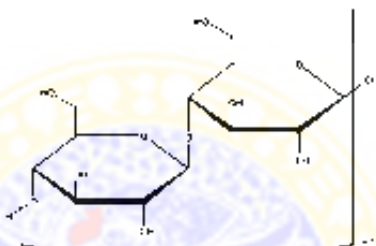
Untuk meningkatkan laju disolusi, dapat dilakukan kombinasi metode dispersi padat dengan adsorpsi permukaan, yaitu dengan mengadsorpsikan dispersi padat pada permukaan bahan pembawa yang berfungsi sebagai adsorben. Pembentukan dispersi padat adsorpsi permukaan digunakan untuk mengurangi aglomerasi obat karena peningkatan luas permukaan yang dilakukan (Vasconcelos *et al.*, 2007). Dispersi padat dengan pembawa yang larut air biasanya menghasilkan produk yang lengket dan sulit untuk diproses. Untuk mengatasi hal tersebut dapat digunakan dispersi padat yang diadsorpsikan pada permukaan pembawa dengan pembawa yang memiliki sifat alir yang baik. Pembawa yang digunakan dalam dispersi padat adsorpsi permukaan adalah tidak larut air, berpori dan bersifat hidrofilik (Lalitha *and* Lakshmi, 2011).

Dalam adsorpsi permukaan, obat akan diadsorpsikan dalam permukaan pembawa yang inert sehingga terjadi pengurangan ukuran partikel obat dan dengan demikian terjadi peningkatan laju disolusi. Pelepasan obat dari bahan pembawa tergantung pada sifat hidrofilik, ukuran partikel, porositas dan luas permukaan pembawa. Semakin besar luas permukaan yang tersedia untuk adsorpsi permukaan obat maka laju disolusi akan semakin tinggi (Kausalya, 2011).

Penelitian yang telah dilakukan secara *in-vivo* menunjukkan bahwa dispersi padat adsorpsi permukaan dapat meningkatkan profil pelepasan beberapa obat dan menghasilkan onset bioavailabilitas yang cepat (Khatry *et al.*, 2013). Dispersi padat adsorpsi permukaan secara luas telah digunakan untuk meningkatkan kelarutan, disolusi, dan bioavailabilitas dari obat-obat yang praktis tidak larut atau sukar larut dalam air seperti piroksikam (Serajuddin *et al* 1988), meloksikam, ibuprofen (Corrigan *et al.*, 1985), ketoprofen (Khatry *et al.*, 2013) dan ezetimibe (Parmar *et al.*, 2011)

2.5 Avicel PH 101

Avicel memiliki nama lain mikrokristalin selulosa, Avicel PH, Cellets, Celex, cellulose gel, hellulosum microcrystallinum, Celphere, Ceolus KG, crystalline cellulose, E460, Emcocel, Ethispheres, Fibrocel, MCC Sanaq, Pharmacel, Tabulose, Vivapur. Nama kimia dari avicel adalah cellulose, dan rumus kimianya $(C_6H_{10}O_5)_n$ dengan berat molekul 36000 pada $n = 220$ (Rowe *et al.*, 2009).



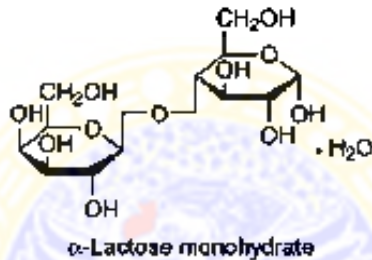
Gambar 2.8 Struktur Kimia Avicel (Rowe *et al.*, 2009).

Avicel adalah depolimerisasi dari selulosa yang berwarna putih, tidak berbau, tidak berasa, sedikit larut dalam 5% b/v larutan natrium hidroksida, praktis tidak larut dalam air, asam encer, dan sebagian besar pelarut organik, dapat mengembang dengan adanya air. Titik lebur Avicel adalah 260-270 °C. Serbuk kristal Avicel terdiri dari partikel berpori yang tersedia secara komersial dalam beberapa ukuran partikel yang berbeda. Avicel biasa digunakan sebagai adsorben, suspending agen, pengikat, pengisi, dan disintegran pada tablet (Rowe *et al.*, 2009).

Avicel banyak digunakan dalam formulasi obat oral dan produk makanan dan umumnya dianggap sebagai bahan yang relatif tidak beracun dan tidak mengiritasi. Konsumsi selulosa dalam jumlah besar mungkin memiliki efek pencahar, namun hal ini tidak menjadi masalah ketika Avicel digunakan sebagai eksipien dalam formulasi farmasi (Rowe *et al.*, 2009).

2.6 Laktosa Monohidrat

Laktosa monohidrat mempunyai nama lain CapsuLac, GranuLac, Lactochem, lactosum monohydricum, Monohydrate, Pharmatose, PrismaLac, SacheLac, SorboLac, SpheroLac, SuperTab 30GR, Tablettose. Nama kimia laktosa monohidrat yaitu O-β-D-Galactopyranosyl-(1→4)-α-D-glucopyranose monohydrate. Rumus kimia dari laktosa monohidrat yaitu $C_{12}H_{22}O_{11} \cdot H_2O$ dengan berat molekul 360,31 (Rowe *et al.*, 2009).



Gambar 2.9 Struktur Kimia Laktosa Monohidrat (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. Dalam keadaan padat, laktosa berbentuk dalam berbagai isomer, tergantung pada cara kristalisasi dan pengeringan, yaitu α -laktosa monohidrat, β -laktosa anhidrat, dan α -laktosa anhidrat. Bentuk kristal stabil laktosa adalah α -laktosa monohidrat, β -laktosa anhidrat, dan anhidrat α -laktosa. Laktosa berbentuk kristal atau hablur berwarna putih. Laktosa tidak berbau dan sedikit berasa manis, α -laktosa setara dengan 20% manisnya sukrosa, sedangkan β -laktosa setara dengan 40% manisnya sukrosa. (Rowe *et al.*, 2009).

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). Berbagai jenis laktosa yang tersedia secara komersial memiliki sifat fisik yang berbeda berdasarkan distribusi ukuran partikel dan sifat aliran. Pemilihan dapat disesuaikan dengan metode dan mesin yang digunakan (Rowe *et al.*, 2009).

2.7 Karakterisasi Fisik Dispersi Padat

Beberapa teknik telah dilakukan untuk menyelidiki struktur molekul dalam dispersi padat, sebagian besar upaya dilakukan untuk membedakan antara bahan amorf dan kristal. Berbagai metode tersebut diantaranya Difraksi sinar-X, *Differential Thermal Analysis* (DTA) dan uji disolusi in-vitro (Sridhar *et al.*, 2013).

2.7.1 Difraksi sinar-X

Difraksi sinar-X dapat digunakan untuk mengamati perubahan kristalografi. Puncak difraksi yang tajam menunjukkan lebih banyak bahan yang berbentuk kristal. Dalam dispersi padat, perubahan yang mungkin terjadi yaitu perubahan bentuk kristal menjadi amorf karena pengaruh adanya pembawa dalam dispersi padat. Susunan molekul yang relatif acak pada zat amorf menyebabkan penyebaran sinar-X yang kurang koheren, menghasilkan puncak difusi yang lebar dalam pola difraksinya. Pola difraksi sinar-X nya sangat berbeda dengan zat bentuk kristal yang memberikan pola difraksi yang tajam (Depkes RI, 1995).

Prinsip dasar difraksi sinar-X adalah berkas sinar-X monokromatis yang terdifraksi dalam berbagai arah jatuh pada hablur atau serbuk hablur yang berorientasi acak. Hablur bertindak sebagai kisi-kisi difraksi tiga dimensi terhadap radiasi ini. Fenomena ini ditunjukkan oleh hukum Braggs yang menyatakan bahwa difraksi (interferensi konstruktif) hanya dapat

terjadi bila gelombang yang terhambur dari bagian yang berbeda dari hablur dari arah yang spesifik, melalui jarak tempuh yang perbedaannya merupakan angka integral (n) dari panjang gelombang (λ). Kondisi ini dinyatakan dalam persamaan Braggs yaitu:

$$\frac{n\lambda}{2 \sin \theta} = d_{hkl} \dots \dots \dots (1)$$

d_{hkl} adalah jarak interplanar; θ adalah sudut difraksi (Depkes RI, 1995).

2.7.2 Differential Thermal Analysis (DTA)

Differential Thermal Analysis (DTA) adalah analisis termal menggunakan pembanding standar. Sampel dan bahan standar pembanding inert dipanaskan dalam satu tungku. Perbedaan suhu sampel dan suhu bahan pembanding standar direkam selama siklus pemanasan dan pendinginan. Kurva DTA dapat merekam transformasi di mana panas diserap atau dilepaskan (dehidrasi, dekarbonasi, pembakaran bahan, dan lain-lain). DTA sangat membantu untuk lebih memahami hasil dengan difraksi sinar-x, analisis kimia dan mikroskop. Keuntungan yang paling penting dari DTA adalah kesederhanaan dan kemungkinan untuk menciptakan kondisi percobaan yang berbeda (tekanan tinggi atau vakum). DTA juga dapat digunakan untuk pengukuran kuantitatif (entalpi pengukuran). DTA memiliki keunggulan dibandingkan DSC karena memungkinkan perekaman simultan perubahan massa sampel, sementara DSC membutuhkan massa konstan selama pengukuran perubahan entalpi. DSC langsung mengukur perubahan energi sampel sementara DTA mengukur perbedaan suhu antara referensi dan sampel, yang diubah menjadi perubahan entalpi (ΔH) melalui faktor konversi (yang sulit untuk ditentukan). Perhitungan entalpi dengan DTA dilakukan dengan menggunakan metode perbedaan dasar massa (Klancnik *et al.*, 2010)

2.8 Uji Disolusi

Disolusi didefinisikan sebagai proses melarutnya suatu obat dalam suatu pelarut tertentu (Ansel, 2011). Tujuan utama dari pengujian disolusi adalah sebagai alat kualitatif untuk memberikan pengukuran bioavailabilitas obat. Data bioavailabilitas yang diperoleh dari pengujian disolusi dapat digunakan untuk pengembangan produk baru, menjamin kualitas produk dan untuk memenuhi syarat pemasaran produk (Frost, 2004)

Pada proses disolusi, molekul obat masuk ke dalam larutan media, menciptakan lapisan jenuh larutan obat yang menyelubungi permukaan partikel obat yang solid. Laju disolusi dapat mempengaruhi kecepatan, intensitas, durasi respon dan bioavailabilitas obat dalam sediaan. Laju disolusi obat dapat ditingkatkan dengan mengurangi ukuran partikel obat, dapat juga ditingkatkan dengan meningkatkan kelarutannya dalam lapisan difusi, sehingga bahan obat akan berada dalam bentuk partikel halus dengan luas area permukaan yang besar, sehingga penyerapan obat dalam tubuh meningkat (Ansel, 2011).

Faktor-faktor yang mempengaruhi laju disolusi sediaan obat biasanya diklasifikasikan atas tiga kategori (Abdou, 1989):

- a. faktor yang berkaitan dengan sifat fisikokimia obat,
- b. faktor yang berkaitan dengan formulasi sediaan dan
- c. faktor yang berkaitan dengan alat uji disolusi dan parameter uji.

Laju disolusi obat dipengaruhi oleh laju difusi molekul zat terlarut melalui lapisan difusi ke dalam tubuh. Laju disolusi obat dapat digambarkan dengan persamaan Noyes-Whitney sebagai berikut :

$$\frac{dC}{dt} = \frac{AD(C_s - C)}{h} \dots\dots\dots(1)$$

Keterangan :

- dc/dt : laju disolusi,
- D : konstanta laju disolusi,
- A : luas permukaan zat padat,
- Cs : konsentrasi jenuh obat dalam media disolusi (yang dapat ditentukan dengan kelarutan maksimum obat dalam pelarut, karena lapisan difusi dianggap jenuh),
- Ct : konsentrasi obat dalam media disolusi pada waktu t (Cs - Ct adalah gradien konsentrasi).
- h : ketebalan batas lapisan difusi yang berdekatan dengan permukaan senyawa larut.

Persamaan ini mengungkapkan bahwa laju disolusi obat dapat ditingkatkan dengan meningkatkan luas permukaan (mengurangi ukuran partikel) obat, dengan meningkatkan kelarutan obat dalam lapisan difusi, dan oleh faktor konstanta dalam laju disolusi konstan, termasuk intensitas pengadukan pelarut dan koefisien difusi pelarutan obat. Biasanya konsentrasi obat dalam lapisan difusi akan meningkat dengan meningkatnya suhu dan peningkatan kecepatan pengadukan medium. Penurunan viskositas pelarut yang digunakan adalah cara lain untuk meningkatkan laju disolusi obat. Perubahan pH atau sifat pelarut yang memengaruhi kelarutan obat dapat digunakan untuk meningkatkan laju disolusi (Ansel, 2011).

Teknik yang biasa digunakan untuk meningkatkan disolusi dan bioavailabilitas obat yang sukar larut meliputi mikronisasi, pembentukan garam, penggunaan surfaktan, penggunaan *prodrug* dan pembentukan dispersi padat, namun semua teknik ini memiliki keterbatasan tertentu. Faktor-faktor lain seperti peningkatan keterbasahan, pelarutan obat oleh pembawa pada lapisan difusi, dan pengurangan atau tidak adanya agregasi dan aglomerasi juga dapat meningkatkan laju disolusi (Singh *et al.*, 2011)