

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 LATAR BELAKANG

Perkembangan sintesis obat cukup pesat terjadi pada saat ini. Beberapa obat hasil sintesis memiliki kelarutan yang kurang baik dalam air. Hal ini akan berpengaruh pada disolusi obat dan bioavailabilitas obat dalam darah yang nantinya juga akan berpengaruh pada efek terapi obat tersebut. Selain kelarutan, efek terapi suatu obat juga dipengaruhi oleh kecepatan disolusi obat (Nagabandi *et al.*, 2011).

Banyak metode yang dapat dilakukan untuk meningkatkan kelarutan obat. Beberapa metode yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan bahan obat adalah dengan pengecilan ukuran partikel, pembentukan kokristal, pembuatan dispersi padat dan pembentukan kompleks inklusi (Yoga dan Hendriani, 2016).

Metode pengecilan ukuran partikel dapat meningkatkan kelarutan obat karena pada metode ini luas permukaan obat meningkat (Kalepu dan Nekkanti, 2015). Namun metode ini memiliki suatu kelemahan terutama pada saat serbuk akan dicetak menjadi tablet atau dienkapsulasi. Serbuk yang dihasilkan dari metode ini memiliki kecenderungan untuk membentuk aglomerat karena sifat hidrofobiknya dan akan menurunkan luas permukaan yang pada akhirnya akan menurunkan kelarutan obat (Hadisoewignyo dkk, 2011).

Kokristal merupakan senyawa padat yang terdiri atas dua atau lebih komponen padat yang membentuk satu kisi kristal yang berbeda yang dihubungkan dengan adanya ikatan hidrogen dan *van der waals* (Yoga dan

Hendriani, 2016). Pembentukan kokristal akan mempengaruhi kekuatan kisi kristal dan meningkatkan afinitas pelarut sehingga kelarutan bahan obat akan meningkat (Thakuria *et al.*, 2013). Teknik pembuatan kokristal antara lain adalah dengan metode penguapan pelarut. Namun metode ini memiliki kelemahan yaitu dibutuhkan pelarut dalam jumlah besar dan pada skala besar sulit untuk diterapkan (Permatasari dkk, 2016).

Metode peningkatan kelarutan yang lain adalah dengan pembuatan dispersi padat. Pada dispersi padat, bahan obat yang sukar larut dalam air dicampurkan dengan bahan pembawa stabil yang mudah larut dalam air sehingga dapat meningkatkan kelarutannya. Dispersi padat tidak digunakan secara luas pada produk komersial karena masalah kristalisasi bentuk amorf selama proses pembuatan atau penyimpanan (Singh *et al.*, 2011).

Teknik lain untuk meningkatkan kelarutan bahan obat adalah dengan pembentukan kompleks inklusi. Senyawa yang dapat digunakan untuk membentuk kompleks inklusi adalah siklodekstrin. Mekanisme pembentukan kompleks diawali dengan mendekatnya molekul obat dan molekul siklodekstrin yang kemudian terjadi pemecahan struktur air di dalam rongga siklodekstrin. Hal ini kemudian diikuti dengan pemecahan struktur air pada molekul obat yang akan masuk ke dalam rongga siklodekstrin sehingga memindahkan molekul air ke dalam larutan. Pembuatan kompleks inklusi dapat dilakukan dengan pengendapan spontan kompleks dari larutan atau sebaran bahan obat yang terdispersi dalam larutan siklodekstrin. Kelemahan dari teknik ini adalah biasanya dibutuhkan kosolven obat agar didapatkan hasil yang diharapkan. Kelemahan lain dari

kompleks inklusi adalah hasil yang diperoleh sedikit dan membutuhkan waktu relatif lama (Bestari, 2014).

Untuk mengatasi berbagai metode dalam peningkatan kelarutan bahan obat maka dikembangkan suatu teknik dengan melarutkan bahan aktif yang bersifat lipofil ke dalam pelarut *nonvolatile* menjadi bentuk suspensi atau cair yang kemudian diubah menjadi bentuk serbuk yang mudah mengalir dan siap dikompresi setelah penambahan bahan pembawa (*carrier*) dan penyalut. Teknik ini dikenal dengan teknik *liquisolid* (Hadisoewignyo dkk, 2011).

Peningkatan kelarutan obat pada teknik *liquisolid* terjadi melalui beberapa mekanisme yaitu peningkatan luas permukaan obat dan peningkatan kemampuan terbasahnya obat oleh air (Nagabandi *et al.*, 2011). Meningkatnya luas permukaan obat menyebabkan obat lebih mudah untuk larut di dalam air.

Teknik *liquisolid* terbukti mampu meningkatkan disolusi obat dengan kelarutan yang rendah. Penggunaan teknik *liquisolid* untuk tablet *aceclofenac* menunjukkan bahwa tablet *aceclofenac* yang dibuat menggunakan teknik *liquisolid* memiliki persen disolusi yang lebih besar dibandingkan tablet konvensional (Kankudte *et al.*, 2013). Selain itu, teknik *liquisolid* yang diaplikasikan pada pembuatan tablet menunjukkan bahwa tablet *ibuprofen* yang dibuat menggunakan teknik *liquisolid* memiliki persen disolusi yang lebih besar dibandingkan tablet konvensional (Hadisoewignyo dkk, 2011).

Komponen penyusun tablet *liquisolid* diantaranya terdiri dari pelarut *nonvolatile*, *carrier* dan *coating material* (Burra *et al.*, 2011). Penggunaan pelarut *nonvolatile* memiliki peranan penting pada tablet *liquisolid*. Pelarut *nonvolatile* dapat memfasilitasi pembasahan partikel obat dengan cara menurunkan tekanan

permukaan antara media disolusi dan permukaan tablet. Hal ini menyebabkan disolusi obat meningkat (Kulkarni *et al.*, 2010). Pelarut *nonvolatile* yang digunakan sebagai pelarut dalam teknik *liquisolid* antara lain adalah propilen glikol, gliserin dan polietilenglikol (Vranikova dan Gajdziok, 2013). Propilen glikol, gliserin dan polietilenglikol memiliki perbedaan jumlah gugus hidroksi (OH) sehingga akan mempengaruhi hidrofobitasnya. Propilenglikol memiliki nilai konstanta dielektrik yang lebih kecil dibandingkan gliserin dan PEG 400. Sehingga propilenglikol bersifat lebih nonpolar dibandingkan gliserin dan PEG 400.

Propilen glikol banyak digunakan sebagai pelarut untuk sistem *liquisolid*. Penelitian yang terhadap bromhexine hidroklorida dengan menggunakan propilen glikol untuk sistem *liquisolid* menunjukkan bahwa disolusi bromheksin hidroklorida meningkat dibandingkan dengan bromheksin hidroklorida yang menggunakan polietilenglikol untuk sistem *liquisolid*. Nilai *Acceptable Daily Intake* (ADI) propilen glikol yang besarnya adalah 25 mg/kg berat badan (Rowe *et al.*, 2012).

Gliserin juga banyak digunakan dalam dunia kefarmasian sebagai bahan untuk sediaan oral, topikal dan parenteral. Gliserin digunakan sebagai pelarut, pemanis, antimikroba dan peningkat viskositas pada sediaan oral. Dosis yang dapat digunakan untuk sediaan oral adalah maksimal 1,5 g/kg berat badan. Tablet ibuprofen yang dibuat dengan teknik *liquisolid* dengan mengkombinasikan pelarut gliserin dan polimer terbukti memiliki persen disolusi lebih besar dibandingkan tablet konvensional (Hadidoewignyo dkk, 2011).

Polietilenglikol (PEG) adalah suatu polimer yang memiliki gugus etilenoksida dan air. PEG dapat berbentuk padatan atau cairan tergantung dari berat molekulnya (Joshi *and* Kandpal, 2015). Secara luas PEG digunakan pada berbagai sediaan farmasi seperti sediaan parenteral, topikal, oral dan rektal (Rowe *et al.*, 2012). Pada sediaan tablet *liquisolid*, PEG digunakan sebagai pelarut. PEG yang digunakan adalah PEG yang berbentuk cairan yaitu yang PEG 200 - 600 (Vranikova *and* Gajdziok, 2013). Nilai *Acceptable Daily Intake* (ADI) PEG adalah 10 mg/kg berat badan (Rowe *et al.*, 2012).

Penggunaan *carrier* juga memegang peranan penting untuk menyerap zat liquid dalam sistem *liquisolid*. Dengan terserapnya zat liquid menyebabkan sistem menjadi kering sehingga tablet bisa dicetak. Faktor penting dalam pemilihan *carrier* pada teknik *liquisolid* adalah nilai *Specific Surface Area* (SSA). Dengan semakin besarnya nilai SSA maka kemampuan *carrier* untuk menyerap zat liquid akan semakin baik. *Carrier* yang banyak digunakan dalam sistem *liquisolid* adalah *microcrystalline cellulose* (Avicel PH 102) dan laktosa. Penggunaan Avicel PH 102 dapat menghasilkan luas area yang lebih besar sehingga sistem penyerapan zat liquid menjadi lebih baik (Burra *et al.*, 2011).

Loratadin merupakan obat golongan non sedatif antihistamin yang digunakan untuk mengurangi gejala-gejala alergi seperti hidung berair, mata gatal atau berair, bersin-bersin, dan urtikaria kronis (Nayak *et al.*, 2011). Loratadin memiliki rumus molekul $C_{22}H_{23}ClN_2O_2$ dan berat molekulnya adalah 382,88. Nilai log P loratadin adalah 5,2. Loratadin mudah larut dalam aseton, kloroform, metanol, toluene dan praktis tidak larut dalam air (United States Pharmacopoeia, 2020; British Pharmacopoeia, 2019). Kelarutan loratadin dalam propilen glikol

adalah sebesar 16 % w/w sedangkan dalam PEG 400 adalah sebesar 5,53 % w/w (Hammadi *and* Awad, 2012).

Interaksi antara loratadin dan pelarut (propilen glikol, gliserin dan PEG 400) dapat diketahui menggunakan teknik komputasi (*in silico*). Dengan menggunakan reaksi secara *in silico* ini dapat memprediksi nilai energi *minimize* (E) dimana nilai ini menggambarkan kemampuan suatu bahan membentuk ikatan hidrogen dengan bahan lain (Wisudyaningsih dkk., 2019). Tujuan mengetahui nilai E adalah untuk memprediksi energi yang dibutuhkan untuk membentuk ikatan antara pelarut dan loratadin. Semakin kecil energi ikatan antara pelarut (propilen glikol, gliserin dan PEG 400) dan loratadin, semakin stabil ikatan tersebut dan hal ini digunakan untuk memprediksi jenis pelarut yang dapat meningkatkan kelarutan loratadin.

Loratadin termasuk dalam *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II yaitu obat yang memiliki kelarutan kurang baik namun permeabilitasnya baik (Gawad *et al.*, 2014). Bioavailabilitas obat-obat golongan BCS kelas II ditentukan oleh kelarutan dan disolusinya sehingga faktor formulasi memiliki peranan penting terhadap bioavailabilitas obat-obat ini (Mohiuddin *et al.*, 2014). Beberapa metode telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan loratadin dalam air. Metode tersebut adalah pembuatan dispersi padat dan pembentukan senyawa kompleks (Kunwala *et al.*, 2017; Pouja *et al.*, 2011).

Untuk lebih meningkatkan kelarutan suatu bahan aktif dapat digunakan surfaktan. Penggunaan surfaktan untuk meningkatkan kelarutan suatu zat telah banyak diteliti. Surfaktan adalah zat-zat yang mengabsorpsi pada permukaan atau antar muka untuk mengurangi tegangan permukaan atau mengurangi tegangan

antar muka suatu cairan. Karena sifatnya yang menurunkan tegangan permukaan, surfaktan dapat digunakan sebagai bahan pembasah atau *wetting agent*, bahan pengemulsi atau *emulsifying agent* dan bahan pelarut atau *solubilizing agent* (Rina dkk, 2014).

Salah satu sifat penting dari surfaktan adalah kemampuan untuk meningkatkan kalarutan bahan yang tidak larut atau sedikit larut dalam medium dispersi. Surfaktan pada kadar rendah, menurunkan tegangan permukaan dan menaikkan laju kelarutan obat sedangkan pada kadar yang lebih tinggi surfaktan akan berkumpul membentuk agregat yang disebut misel (Reningtyas dan Mahreni, 2015). Jenis surfaktan yang sering digunakan untuk meningkatkan kelarutan suatu zat adalah polisorbitat. Terdapat beberapa jenis polisorbitat yaitu polisorbitat 20, 40, 60 dan 80 dengan nilai HLB (*Hydrophil Lipophil Balance*) yang berbeda (Rowe *et al.*, 2012).

HLB pada surfaktan menunjukkan skala keseimbangan hidrofobik dan hidrofilik suatu surfaktan. HLB akan menentukan fungsi dari suatu surfaktan. Surfaktan dengan HLB di atas 9 adalah larut air yang biasanya digunakan sebagai peningkat kelarutan (*solubilizing agent*). Surfaktan yang memiliki gugus hidrofobik lebih dominan mempunyai nilai HLB lebih rendah. Sedangkan surfaktan yang memiliki gugus hidrofilik lebih dominan mempunyai nilai HLB lebih tinggi (Reningtyas dan Mahreni, 2015). Nilai HLB untuk polisorbitat 20, 40, 60 dan 80 berturut-turut adalah 16,7; 15,6; 14,9 dan 15 (Rowe *et al.*, 2012).

Polisorbitat 80 adalah jenis surfaktan dengan nilai HLB 15,0 yang memiliki sifat larut di dalam air. Kemampuan polisorbitat 80 dalam meningkatkan kelarutan suatu obat disebabkan karena kemampuannya menurunkan tegangan

antarmuka antara obat dan medium sekaligus membentuk misel sehingga molekul obat akan terbawa oleh misel larut ke dalam medium (Sagala, 2019).

Surfaktan memiliki gugus yang bersifat hidrofilik dan lipofilik. Kemampuan surfaktan untuk meningkatkan kelarutan adalah dengan terjadinya ikatan antara gugus lipofilik dengan senyawa yang sukar larut. Pada polisorbit dan loratadin peningkatan kelarutan dapat disebabkan karena terjadinya ikatan antara gugus hidrogen hidrofilik pada polisorbit dengan gugus Cl pada loratadin (Sari dkk, 2010).

Interaksi antara suatu bahan dengan bahan lain dapat diprediksi secara teknik komputasi (*in silico*). Tujuan teknik ini adalah untuk memprediksi nilai energi (E) dimana nilai ini menggambarkan kemampuan suatu bahan membentuk ikatan hidrogen dengan bahan lain (Wisudyaningsih *et al*, 2019). Pada penelitian ini teknik *in silico* digunakan untuk memperkirakan interaksi antara loratadin dan pelarut (propilen glikol, gliserin dan PEG 400) dapat diketahui menggunakan teknik komputasi (*in silico*).

Penelitian ini bertujuan untuk membuat tablet loratadin yang efektif menggunakan sistem *liquisolid* dengan berbagai variasi kadar surfaktan untuk meningkatkan kelarutan. Pelarut yang digunakan yaitu gliserin, propilen glikol dan polietilenglikol 400. Surfaktan yang digunakan adalah polisorbit 20, 40, 60 dan 80. Tablet kemudian diuji sifat fisiknya yang meliputi kekerasan tablet, kerapuhan tablet, waktu hancur tablet dan diuji disolusi untuk mengetahui laju disolusinya. Untuk mengetahui interaksi bahan aktif dan eksipien maka dilakukan pengujian menggunakan spektroskopi inframerah dan *Differential Scanning Calorimetri* (DSC) sedangkan untuk mengetahui perubahan bentuk kristal

menjadi amorf atau terlarut pada bahan obat maka dilakukan pengujian menggunakan difraksi sinar X.

1.2 RUMUSAN MASALAH

Berdasarkan latar belakang di atas maka dapat dirumuskan masalah sebagai berikut :

1. Apakah ada hubungan yang linier antara hasil uji *in silico* (E) dan hasil uji kelarutan secara laboratorium (% b/v) antara loratadin dan pelarut (propilen glikol, gliserin dan PEG 400) ?
2. Bagaimana pengaruh variasi kadar pelarut (propilen glikol, gliserin dan PEG 400) terhadap sifat fisik (meliputi kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur) dan % kadar loratadin yang terdisolusi dalam tablet *liquisolid*?
3. Bagaimana pengaruh variasi kadar polisorbat 20, 40, 60, 80 terhadap sifat fisik tablet *liquisolid* loratadin meliputi kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur pada pelarut terpilih?
4. Apakah variasi kadar polisorbat 20, 40, 60, 80 dapat meningkatkan % kadar loratadin yang terdisolusi dalam tablet *liquisolid* pada pelarut terpilih?
5. Formula manakah yang dapat menghasilkan tablet *liquisolid* yang memenuhi persyaratan dan memiliki % kadar loratadin yang terdisolusi dengan nilai tertinggi?

1.3 TUJUAN PENELITIAN

1.3.1. Tujuan Umum

Secara umum penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan formula tablet loratadin menggunakan sistem liquisolid dengan variasi kadar polisorbate untuk meningkatkan kelarutan loratadin.

1.3.2. Tujuan Khusus

1. Mengevaluasi hubungan antara hasil uji *in silico* (E) dan hasil uji kelarutan secara laboratorium (% b/v) antara loratadin dan pelarut (propilen glikol, gliserin dan PEG 400).
2. Mengevaluasi pengaruh variasi kadar pelarut (propilen glikol, gliserin dan PEG 400) terhadap sifat fisik (meliputi kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur) dan % kadar loratadin yang terdisolusi dalam tablet *liquisolid*.
3. Mengevaluasi pengaruh variasi kadar polisorbate 20, 40, 60, 80 terhadap sifat fisik tablet liquisolid loratadin meliputi kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur pada pelarut terpilih.
4. Mengevaluasi pengaruh variasi kadar polisorbate 20, 40, 60, 80 terhadap % kadar loratadin yang terdisolusi dalam tablet *liquisolid* pada pelarut terpilih.
5. Mendapatkan formula yang menghasilkan tablet *liquisolid* yang memenuhi persyaratan dan memiliki % kadar loratadin yang terdisolusi dengan nilai tertinggi.

1.4 MANFAAT PENELITIAN

Manfaat dari penelitian ini adalah menghasilkan tablet loratadin menggunakan sistem liquisolid yang memenuhi persyaratan sehingga dapat dimanfaatkan oleh industri untuk pengembangan formulasi sediaan tablet.