

BAB II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Hasil Penelitian Terdahulu

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Rina wahyuni dkk (2014) dengan judul “Studi Sistem Dispersi Padat Karbamazepin Menggunakan Campuran Polimer PEG 6000 dan HPMC Dengan Metoda Pelarutan”. Dari penelitian tersebut melaporkan bahwa laju disolusi karbamazepin lebih meningkat setelah karbamazepin murni terbentuk menjadi dispersi padat dengan perbandingan 2:1:1 (karbamazepin: HPMC: PEG 6000). pada menit ke-60 menghasilkan jumlah obat terdisolusi yang paling besar yaitu 94,756% dibandingkan dengan perbandingan 2: 1,5: 0,5 dan 2: 0,5: 1,5.(wahyuni et al , 2014)

Pada penelitian zaini et al (2017) yang berjudul “Pembentukan Dispersi Padat Azitromisin Menggunakan HPMC “. Penelitian ini menggunakan metode pelarutan. Dari penelitian tersebut melaporkan bahwa laju disolusi azitromisin lebih meningkat setelah azitromisin murni terbentuk menjadi dispersi padat dengan perbandingan 1:2 (azitromisin: HPMC) pada menit ke-60 menghasilkan jumlah obat terdisolusi yang paling besar yaitu 102,12 % dibandingkan dengan perbandingan 2:1 dan 1:1.(Zaini, Novitasari, & Octavia, 2017)

Kemudian pada penelitian biswal et al yang berjudul “*Enhancement of Dissolution Rate of Gliclazide Using Solid Dispersions with Polyethylene Glycol 6000*”. Pada penelitian ini menggunakan metode penguapan pelarut. Sistem dispersi padat gliklazid dalam PEG 6000 dengan perbandingan 1: 1, 1: 2, 1: 5 (gliklazid / PEG 6000) . Hasil yang didapat pada penelitian ini yaitu pada menit 30 terdapat peningkatan disolusi pada semua perbandingan. Formula terbaik pada perbandingan 1:5 95,42. (Biswal et al, 2010)

Selanjutnya pada penelitian Shavi et al (2010) yang berjudul “*Enhanced dissolution and bioavailability of gliclazide using solid dispersion techniques*”. Pada penelitian ini menggunakan metode fusi. Dari penelitian tersebut melaporkan bahwa laju disolusi gliklazid lebih meningkat setelah gliklazid murni terbentuk menjadi dispersi padat pada

semua perbandingan. Perbandingan 1:2 (gliklazid: PEG 6000) pada menit ke-45 menghasilkan jumlah obat terdisolusi yang paling besar yaitu 88.6 ±2.6% dibandingkan dengan perbandingan 1: 1 dan 1: 1 ,5. Semakin meningkatnya kadar PEG 6000 terhadap gliklazid akan dapat meningkatkan kelarutan dalam air dan laju disolusinya akan semakin tinggi (Shavi et al, 2010)

2.2 Landasan Teori

2.2.1 Gliklazid

Gliklazid berupa serbuk putih atau hampir putih. Gliklazid memiliki sifat praktis tidak larut dalam air, mudah larut dalam metilen klorida, larut dalam aseton, agak larut etanol 96 % (British Pharmacopeia, 2009), mudah larut dalam diklormetana. Gliklazid mudah diabsorpsi dari saluran cerna. Gliklazid secara ekstensif mudah dimetabolisme di hati menjadi metabolit yang tidak mempunyai aktivitas hipoglikemik yang signifikan. Metabolit dan obat yang berukuran kecil diekskresikan (Martindale, 2007).

Gliklazid dapat diberikan secara oral dengan dosis awal 40-80 mg/hari. Dosis meningkat secara bertahap, jika dibutuhkan bisa mencapai 320 mg/hari. Dosis lebih dari 160 mg/hari dibagi menjadi dua dosis (Martindale, 2007).

Gliklazid adalah obat hipoglikemik oral generasi kedua sulfonilurea yang digunakan pada terapi jangka panjang dari diabetes melitus tipe NIDDM (Non-Insulin Dependent Diabetes Mellitus). Obat ini menyebabkan hipoglikemia dengan cara merangsang pelepasan insulin dari sel β pankreas. Pada penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa gliklazid memiliki toleransi yang baik, insiden hipoglikemik yang rendah, dan rendahnya kegagalan kedua (Biswal, Pasa, dan Sahoo, 2009).

Gliklazid masuk dalam BCS kelas II memiliki kelarutan yang rendah dan permeabilitas tinggi. Kelarutan gliklazid sangat kecil yaitu 42.6 $\mu\text{g/mL}$ pada pH 7,4 di dalam air sehingga peningkatan laju disolusi gliklazid sangat diperlukan untuk dapat

meningkatkan bioavailabilitas (Xu, Li and Sunada, 2007). Obat yang mempunyai kelarutan yang rendah menyebabkan rendahnya kecepatan disolusi dan menurunkan kemampuan absorpsi dalam saluran cerna. Hasil penelitian menunjukkan bahwa absorpsi dipengaruhi oleh keterbatasan dari kecepatan disolusi gliklazid. Perubahan menjadi bentuk amorf untuk meningkatkan kelarutan obat, memperkecil ukuran partikel hingga memperluas permukaan untuk disolusi, dan menurunkan tegangan antarmuka dengan menambahkan pembawa yang larut air merupakan mekanisme yang mungkin dilakukan untuk meningkatkan kecepatan disolusi dengan meningkatkan bioavailabilitas obat yang kelarutannya buruk dalam air (Shavi, et al, 2010). Salah satu metode yang dapat digunakan dalam meningkatkan kelarutan adalah dengan dispersi padat dengan pemilihan pembawa yang sesuai.

2.2.2 Dispersi Padat

Chiou dan Riegelman mendefinisikan dispersi padat sebagai dispersi dari satu atau lebih bahan aktif dalam eksipien inert atau matriks dimana bahan aktif akan menjadi kristalin, terlarut atau amorf. Dispersi padat dapat diartikan juga produk padat yang terdiri paling sedikit dua komponen yang berbeda, umumnya matriks hidrofilik dan obat yang hidrofobik. Cara ini dapat mengubah obat menjadi bentuk amorf yang dapat meningkatkan kecepatan disolusi. Teknologi ini dapat memperkecil ukuran partikel bahan obat dengan membentuk suatu campuran eutektik dari bahan obat yang sukar larut dengan pembawa yang mudah larut dalam air, sehingga dapat meningkatkan kelarutan serta absorpsi bahan obat (Retnowati and Setyawan, 2010).

A. Metode Preparasi Dispersi Padat

Dua prosedur utama untuk preparasi dispersi padat adalah teknik fusi dan pelarutan (kosolvensi). Modifikasi dari kedua metode ini dan gabungan keduanya juga telah digunakan. Yang paling akhir adalah aplikasi proses cair superkritikal (super

critical fluid process) yang juga telah diaplikasikan untuk membentuk dispersi padat farmasetik (Rinaldi, 2016)

1. Metode Peleburan atau Fusi

Suatu campuran fisika dari obat dan pembawa larut air dipanaskan sampai melebur. Leburan disolidifikasi secara cepat di atas tangas es sambil diaduk secara intensif. Selanjutnya, dipulverasi dan kemudian diayak. Pendinginan secara cepat diperlukan karena akan menyebabkan supersaturasi obat sebagai hasil penjeratan molekul solute dalam matriks pelarut melalui solidifikasi secara instan. Proses solidifikasi ini dapat pula dilakukan pada pelat besi baja tahan karat yang dihubungkan dengan sistem pendingin untuk mempermudah penghilangan panas secara cepat (Das et al ,2012).

2. Metode Pelarutan

Langkah pertama dalam metode pelarutan adalah persiapan larutan yang mengandung obat dan pembawa. Langkah kedua adalah penghilangan pelarut yang mengakibatkan terbentuknya dispersi padat. Pencampuran pada tingkat molekuler lebih disukai, karena dapat mengoptimalkan kelarutan. Pelarut biasanya dihilangkan secara evaporasi pada tekanan rendah, pada berbagai temperatur. Pilihan pelarut dan kecepatan penghilangan sangat kritikal terhadap mutu dispersi. Adakalanya digunakan campuran pelarut. Keuntungan utama dari metode ini adalah dapat mencegah terurainya obat atau pembawa oleh panas suhu yang diperlukan untuk penguapan pelarut organik relatif rendah (Das et al ,2012).

3. Proses Cairan Superkritikal

Superkritikal CO₂ adalah pelarut yang baik untuk zat tidak larut air di samping senyawa larut air pada

kondisi temperatur dan tekanan yang sesuai. Oleh sebab itu, superkritikal CO₂ berpotensi sebagai alternatif pengganti pelarut organik konvensional untuk digunakan sebagai pelarut dasar. Penggunaannya dalam proses dispersi padat adalah karenasifatnya yang menguntungkan, yaitu tidak toksik dan tidak mahal (Tiwari et al ,2012).

B. Metode Evaluasi Dispersi Padat

1. Differential Scanning Calorimetry (DSC)

Differential Scanning Calorimetry (DSC) merupakan salah satu metode analisis termal berfungsi dalam menentukan kapasitas panas dan entalpi dari suatu sampel. Sampel dengan bobot yang diketahui di tempatkan pada wadah yang kemudian dipanaskan (Margaret, 2008)

DSC banyak dipakai dalam banyak industri termasuk sektor pertanian, makanan, polimer, serta obat-obatan. Analisis dalam teknik DSC pengukuran terhadap perbedaan kalor yang masuk ke dalam sampel dan pembanding sebagai fungsi temperatur, mengukur penghilangan atau peningkatan kalor karena perubahan-perubahan fisika dan kimia. Perbedaan tersebut melibatkan proses endotermis dan eksotermis atau perubahan dalam kapasitas panas. Proses endotermis meliputi peleburan, pendidihan, sublimasi, serta penguapan. Sedangkan proses eksotermis meliputi kristalisasi dan degradasi (Margaret, 2008).

Alat ini terdapat dua heater, di atasnya diletakkan wadah yang berisi sampel dan wadah reference yang kosong. Kedua wadah ini terbuat dari bahan yang sama. Pada saat alat hidup, kedua heater akan menaikkan suhu pada kedua wadah tersebut dengan kecepatan yang sama. Terdapat perbedaan kalor yang diterima pada wadah sampel dan wadah reference. Perbedaan tersebut akan direkam dan buat kurva hubungan

antara aliran kalor dan kenaikan suhu. Hasil dari DSC tersebut dapat diketahui kapasitas kalor, transisi fase, kinetika, kestabilan termal, kemurnian, komposisi sampel, titik kritis, titik kristalisasi, dan titik leleh (Pramudita, 2013).

2. Difraksi Sinar X

Metode difraksi sinar X dipakai untuk menentukan struktur kristal, amorf atau kristal. Pada sistem eutektik sederhana menunjukkan pola puncak difraksi setiap kristal yang ada dalam komponen. Adanya larutan padat ditunjukkan dengan pergeseran puncak difraksi sejalan dengan perubahan komposisi. Pada pola difraksi larutan padat, sisipan menunjukkan hilangnya puncak difraksi terlarut sedangkan puncak difraksi pelarut dapat tetap atau berubah. Padatan dapat berupa kristal atau non-kristal. Keadaan kristal dikarakterisasi dengan kisi – kisi orde sempurna dan keadaan non-kristal (amorf) dikarakterisasi dengan kisi – kisi yang tidak beraturan. Metode ini dapat mengukur konsentrasi komponen kristal dalam campuran dan dapat juga melihat adanya senyawa baru atau kompleks yang terbentuk (Swarbrick, 2007).

Metode ini sering digunakan dalam analisis kimia kualitatif dan kuantitatif. Sinar X monokromatis difokuskan pada suatu lempeng yang mengandung zat yang diamati. Bidang-bidang kristal dalam serbuk diorientasikan pada semua bidang sehingga memberikan gambaran difraksi maksimum yang saling menguatkan secara simultan. Pola-pola difraksi atau ketajaman puncak penyerapan yang diperoleh dari berbagai zat padat merupakan karakteristik dari zat yang bersangkutan (Moechtar, 1990).

Analisa kristal tunggal pada sinar X menginformasikan identitas dan uraian yang tepat dari kristal zat. Dimensi sudut-sudut kisi yang terbentuk menguatkan

perbedaan spesifik antara bentuk kristal dalam suatu senyawa atau campurannya. Perbandingan letak dan intensitas yang muncul terhadap pembanding yang sudah diketahui sehingga analisa sinar X dapat diterapkan dalam analisa kuantitatif dan kualitatif (Sinko, 2011).

3. Spektroskopi *Fourier Transform Infra Red* (FTIR)

FTIR adalah teknik yang digunakan untuk mendapatkan spektrum inframerah dari absorbansi, emisi, fotokonduktivitas atau Raman Scattering dari sampel padat, cair, dan gas. Karakterisasi dengan menggunakan FTIR bertujuan untuk mengetahui jenis-jenis vibrasi antar atom (Hindrayawati, 2010; Mujiyanti dkk, 2010). FTIR biasanya dipakai dalam penentuan gugus fungsional, pengenalan senyawa dan analisa campuran. Mengetahui karakterisasi interaksi obat dengan polimer dalam campurannya. Kemampuan FTIR dalam mendeteksi kristal interaksi obat polimer mencapai 99% (Singh et al., 2011)

Spektroskopi FTIR merupakan metode analisis berdasarkan penyerapan radiasi elektromagnetik yang digunakan untuk mengidentifikasi suatu senyawa pada frekuensi atau panjang gelombang yang menunjukkan gugus fungsional suatu senyawa. Analisis FTIR menunjukkan terjadinya pergeseran spektrum yang terbentuk pada dispersi padat zat aktif-polimer akibat adanya ikatan hidrogen. Ikatan hidrogen dapat mengalami stretching (peregangan) ataupun bonding (pengerutan). Daerah sidik jari (bilangan gelombang 1500-500 cm^{-1}) juga dapat digunakan untuk mengidentifikasi sampel dengan membandingkan spektrum serapan sampel dengan spektrum serapan senyawa pembanding (Dachriyanus, 2004).

2.2.3 Pembawa Sistem Dispersi Padat

A. Pemilihan Pembawa

Sifat pembawa mempunyai pengaruh besar terhadap karakteristik disolusi dispersi obat. Pembawa harus memenuhi kriteria berikut untuk meningkatkan kecepatan disolusi obat:

1. Mudah larut dalam air dengan sifat disolusi intrinsik cepat.
2. Bersifat nontoksik dan inert secara farmakologi.
3. Stabil terhadap panas dengan suhu peleburan rendah.
4. Larut dalam bermacam pelarut dan melewati transisi gelas pada saat evaporasi pelarut untuk metode pelarutan.
5. Lebih disukai yang mampu meningkatkan daya kelarutan air pada obat.
6. Secara kimia kompatibel dengan obat dan tidak membentuk ikatan kompleks yang kuat dengan obat (Agoes,2012 dan Tiwari et al.,2009)

Penggunaan polimer dalam sistem dispersi padat berpengaruh pada bahan obat yang terdispersi. Polimer yang bersifat sukar larut dalam air menyebabkan bahan obat yang terdispersi akan dilepas secara lambat, sebaliknya bahan obat dilepas dengan cepat jika polimer bersifat larut dalam air. Pengembangan formulasi dengan sistem dispersi padat bergantung pada tujuan sejauh mana pelepasan bahan obatnya, semakin mudah larut maka pelepasan semakin dipercepat (Tiwari et al.,2009).

Polimer sebagai pembawa dispersi padat dalam penggunaannya haruslah dalam kombinasi yang sesuai dengan bahan obat. Jumlah polimer yang optimum akan dapat meningkatkan laju disolusi secara maksimal karena pada sistem ini akan terjadi pengurangan ukuran partikel, pengaruh kelarutan dari polimer, peningkatan keterbasahan dan pendispersian ikatan hidrogen antara obat dan polimer. Pemakaian polimer yang terlalu banyak justru dapat

menurunkan disolusi karena terjadinya perubahan lingkungan di sekitar partikel obat yang sangat kuat dan obat sulit terlepas ke medium (Tiwari et al.,2009).

B. HPMC E5

HPMC E5 adalah sejenis eter selulosa non-ionik, berpenampilan bubuk putih, tidak berbau dan tidak berasa. Dapat larut dalam air menjadi pengikat dan dispersan. HPMC adalah salah satu polimer yang paling banyak digunakan yang digunakan dalam *amorphous solid dispersions* (ASD) untuk kelarutan dan peningkatan ketersediaan hayati obat-obatan yang sulit larut dalam air. (Horman et al , 2018)

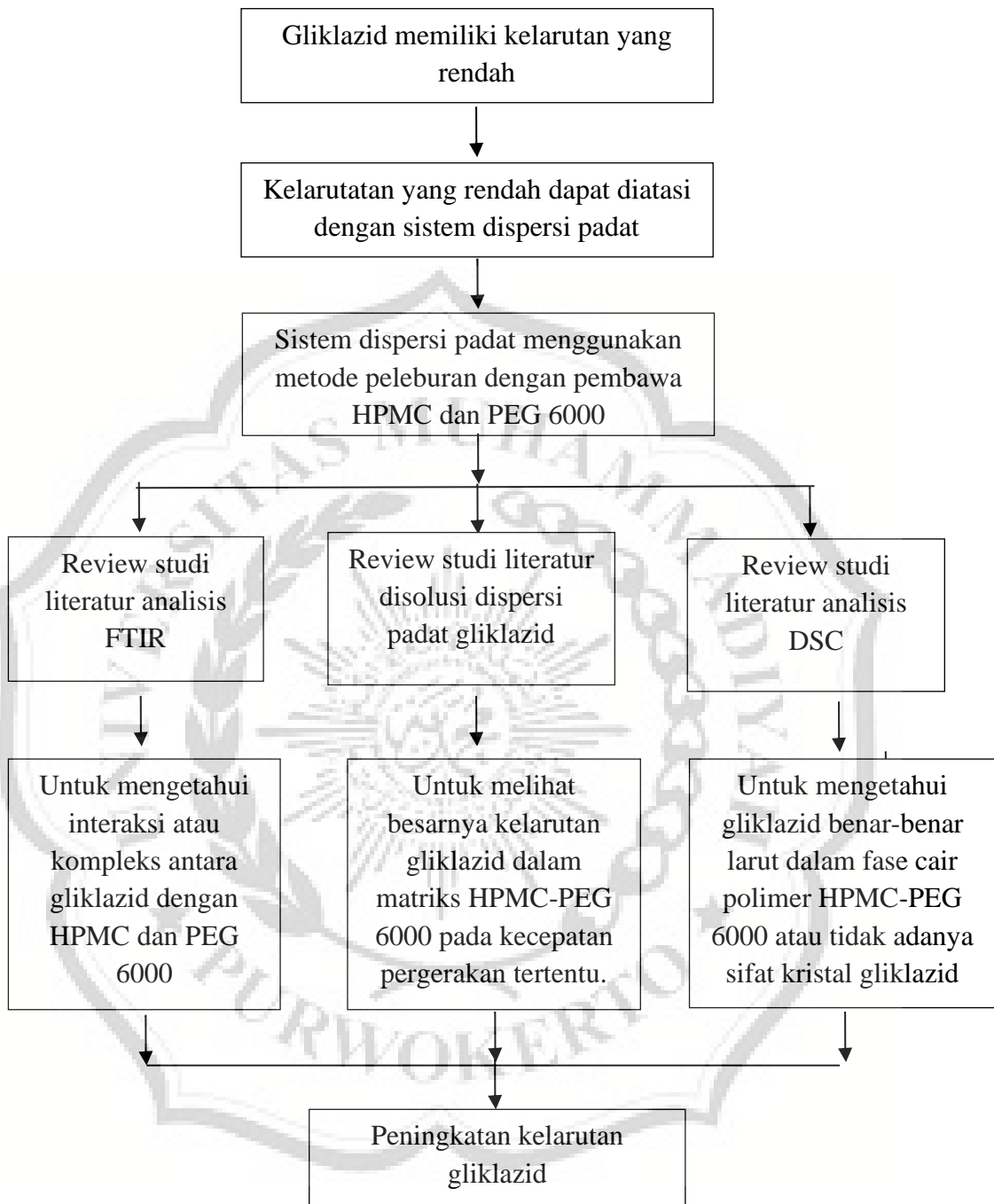
Menurut penelitian sun et al, (2018) yang berjudul “*Cooperative effect of polyvinylpyrrolidone and HPMC E5 on dissolution and bioavailability of nimodipine solid dispersions and tablets*” HPMC menunjukkan pelepasan lambat selama lebih dari satu jam. Karena sifat pengembangan dan pelarutannya dalam larutan air, HPMC sangat penting sebagai pembawa polimer yang larut dalam air dalam mengendalikan pelepasan obat dari sistem dispersi padat, yang mungkin terkait dengan pembentukan kompleks terlarut antara polimer yang larut dalam air dan obat yang tidak larut. HPMC umumnya digunakan karena efeknya pada penghambatan pertumbuhan kristal dan perluasan kondisi jenuh. Pada penelitian ini hasil pelarutan tablet dan dispersi padat PVP-HPMC menunjukkan keberhasilan efek kooperatif antara PVP dan HPMC E5, karena PVP membantu meningkatkan laju pelepasan dan HPMC E5 berkontribusi dalam menghambat kristalisasi dan stabilitas dispersi padat. Kelarutan dalam polimer secara langsung berkaitan dengan stabilisasi obat amorf melawan kristalisasi (sun et al,2018)

C. PEG 6000

PEG 6000 merupakan polimer dari etilen oksida dan air. PEG memiliki gugus molekul $H(O-CH_2-CH_2)_nOH$ dengan jumlah rata-rata gugus oksietilen (n) adalah 158 dan 204 dan mempunyai bobot molekul antara 7000-9000. Dengan meningkatnya berat molekul dari PEG ini dapat meningkatkan tingkat kelarutannya dalam air. Dimana daya hambat terhadap pembentukan kristal stabil lebih tinggi, higroskopisnya yang lebih baik, suhu beku, berat jenis, suhu nyala, kekentalan dan tekanan uap juga lebih baik. PEG 6000 berupa serbuk licin putih atau serpihan putih kuning gading, praktis tidak berbau dan tidak berasa. PEG 6000 mudah larut dalam air, dalam etanol, dalam kloroform dan praktis tidak larut dalam eter. Jarak leburnya 53-61°C. Dalam dispersi padat PEG 6000 sebagai pembawa inert yang menghambat pertumbuhan kristal dan fase transformasi yang diikuti dengan peningkatan kelarutan dari obat disebabkan karena sifatnya yang mudah larut dalam air (Wade & Waller, 1994; Departemen Kesehatan RI, 1979). PEG dalam dispersi padat secara umum bekerja dengan membentuk struktur helikal yang membuat molekul obat tersebar dalam ruang yang terdapat di sekitar strukturnya. Interaksi bahan obat dan struktur helikal PEG terjadi karena adanya daya tarik menarik antar struktur helikal PEG (Gaya Van Der Waals) (Dhirendra et al, 2009). PEG meningkatkan kelarutan dengan meningkatkan keterbasahan, mengurangi hidrofobisitas dan mengubah obat menjadi bentuk amorf.

Pada penelitian halim et al (2013), dispersi padat ibuprofen terjadi penurunan derajat kristalinitas setelah dicampur dengan PEG 6000. Hal ini menunjukkan perubahan bentuk dari kristal ke bentuk amorf yang ukuran partikelnya lebih kecil dan lebih mudah larut.

2.3 Kerangka Konsep Penelitian



Gambar 2.1. Kerangka konsep

2.4 Hipotesis

Kombinasi PEG 6000 dan HPMC dalam dispersi padat dapat meningkatkan kelarutan gliklazid yang rendah.