



Peningkatan Laju Disolusi Bahan Aktif Farmasi dalam Sistem Dispersi Padat

Increasing the Dissolution Rate of Active Pharmaceutical Ingredients in Solid Dispersion Systems

Malika Alkautsar^{1*}, Ranny Deanissa¹, Zuriahtul¹, Lintang Zahira¹, Annisa Kartika Sari¹

¹Program Studi Farmasi, Fakultas Ilmu Kesehatan, Universitas Muhammadiyah Surabaya

*Correspondence author : malikailma02@gmail.com

INFO ARTIKEL

Histori artikel :
Tanggal Submit :
7 Mei 2022

Tanggal Review :
22 Mei 2022

Tersedia online :
27 Juni 2022

ABSTRAK

Dispersi padat merupakan dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa atau matriks pada keadaan padat. Dispersi padat mengacu pada keadaan padat di mana satu zat terdispersi ke dalam bahan lain. Dibandingkan dengan formulasi konvensional lainnya, dispersi padat dapat dibuat dengan berbagai metode yang memiliki banyak keunggulan. Dispersi padat sebagai campuran matriks hidrofilik dan obat hidrofobik. Obat dalam dispersi padat dapat didispersikan secara molekuler, dalam partikel amorf, atau dalam partikel kristal. Matriks juga bisa dalam keadaan kristal atau amorf. Pembawa yang digunakan dalam dispersi padat adalah polimer. Ketika obat dan polimer berada dalam kontak yang erat maka obat menempati ruang kosong antara rantai polimer dan membuat rantai polimer relatif fleksibel.

Kata Kunci : Dispersi Padat, Pembawa Polimer, Laju Disolusi

ABSTRACT

Solid dispersion is dispersion of one or more active ingredients in a carrier or matrix in a solid state. Solid dispersion refers to the solid state in which one substance is dispersed into another. Compared to other conventional formulations, solid dispersions can be prepared by various methods which have many advantages. Solid dispersion, a mixture of a hydrophilic matrix and a hydrophobic drug. Drugs in solid dispersion can be dispersed molecularly, in amorphous particles, or in crystalline particles. The matrix can also be in a crystalline or amorphous state. The carriers used in solid dispersions are polymers. When the drug and polymer are in close contact, the drug occupies the empty space between the polymer chains and makes the polymer chains relatively flexible.

Keywords: Solid Dispersion, Polymer Carrier, Dissolution Rate

PENDAHULUAN

Dispersi padat didefinisikan sebagai satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa (matriks) pada keadaan padat. Pengembangan formulasi tersebut adalah strategi yang efisien untuk meningkatkan disolusi obat yang sukar larut dalam air untuk meningkatkan bioavailabilitas obat tersebut. Dibandingkan dengan formulasi konvensional lainnya, dispersi padat dapat dibuat dengan berbagai metode yang memiliki banyak keunggulan.

Dispersi padat adalah salah satu strategi yang paling berhasil untuk meningkatkan profil pelepasan obat. Selain itu, beberapa bahan pembawa berguna telah ditemukan membuat dispersi padat menjadi salah satu sediaan yang paling efisien. Terlepas dari masalah stabilitas yang tersisa, pengembangan polimer dan pembawa aktif permukaan menunjukkan hasil yang menjanjikan dalam meningkatkan formulasi dispersi.

Dispersi padat mengacu pada keadaan padat dimana satu zat terdispersi ke dalam bahan lain. Zat dapat dicampur seluruhnya atau sebagian, mengandung beberapa fase. Secara umum, dispersi padat didefinisikan sebagai dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa atau matriks pada keadaan padat (Chaudhari.PD, 2020). Ketika dispersi padat digunakan sebagai formulasi farmasi, bahan aktif akan menjadi obat bioaktif dan matriks akan menjadi bahan padat yang mendispersikan obat itu sendiri. Dalam kebanyakan kasus, obat memiliki kelarutan yang rendah dalam air. Oleh karena itu, kita dapat mendefinisikan dispersi padat dengan arti yang lebih rinci secara farmasi sebagai campuran matriks hidrofilik dan obat hidrofobik (Chiou dan Riegelman, 1971; Dhirendra dan Lewis et al., 2020). Obat dalam dispersi padat dapat didispersikan secara molekuler, dalam partikel amorf, atau dalam partikel kristal. Matriks juga bisa dalam keadaan kristal atau amorf.

Tujuan pembuatan obat hidrofobik menjadi formulasi dispersi padat adalah untuk mendispersikan obat hidrofobik ke dalam matriks hidrofilik sehingga matriks hidrofilik dapat mencair terlebih dahulu

sebelum obat di dalam cairan saluran cerna. Obat yang terdispersi dalam matriks kemudian dapat dijenuhkan dalam cairan gastrointestinal dengan laju disolusi yang cepat bila obat dispersi padat diminum secara oral.

Pembawa yang digunakan dalam dispersi padat adalah polimer. Ketika obat dan polimer berada dalam kontak yang erat maka obat menempati ruang kosong antara rantai polimer dan membuat rantai polimer relatif fleksibel. Misalnya, dalam kasus proses ekstrusi lelehan panas, polimer dibiarkan memanaskan sampai batas tertentu sehingga panas yang diberikan bertanggung jawab untuk melonggarkan rantai polimer dan penggabungan molekul obat ke dalamnya. Sedangkan dalam metode pengeringan semprot, pelarut yang digunakan dalam proses bertanggung jawab atas menurunkan interaksi kohesif antar dan intra molekul rantai polimer dan mengakibatkan terbentuknya interaksi polimer pelarut. Setelah ini, molekul obat yang dilarutkan dalam pelarut dimasukkan ke dalam rantai polimer yang dilonggarkan. Efek antiplastisasi diamati ketika sifat mekanik zat berubah menjadi kaku dan rapuh ketika zat lain ditambahkan. Dengan cara lain dapat dijelaskan sebagai, senyawa dengan *temperature glass* (T_g) rendah dari campuran yang dihasilkan akan jatuh di suatu tempat di antara T_g dari kedua senyawa. Dalam hal ini obat mengalami antiplastisasi. Sedangkan polimer mengalami plastisasi karena T_g nya menurun.

Salah satu pendekatan yang berhasil untuk meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut adalah konversi bentuk kristal obat menjadi bentuk amorf. Untuk formulasi dispersi padat yang sukses, kunci utama adalah pemeliharaan keadaan lewat jenuh dan stabilisasi bentuk amorf. Masalah dispersi padat adalah pengendapan obat karena lewat jenuh yang pada akhirnya akan mempengaruhi bioavailabilitas obat tersebut. Pada tahap lewat jenuh terjadi penurunan laju disolusi karena pengendapan obat. Pelepasan terkontrol obat dan pelepasan terkontrol pembawa adalah dua jenis mekanisme yang terlibat dalam pelepasan obat dari

dispersi padat. Sedangkan dalam hal mekanisme pelepasan obat difusi dan erosi tergantung pada karakteristik polimer, ketercampuran obat dan pembawa.

Pembawa memiliki peran utama dalam formulasi dispersi padat. Sifatnya bisa hidrofilik atau hidrofobik tergantung pada karakteristiknya. Pembawa dapat digunakan sebagai penghambat pelepasan atau peningkat pelepasan obat. Karakteristik disolusi molekul obat juga dipengaruhi oleh sifat pembawa. Kriteria pemilihan pembawa adalah sebagai berikut: harus larut dalam air atau mengembang, larut dalam berbagai pelarut, bersifat inert, tidak beracun, harus stabil terhadap panas dan kompatibel secara kimiawi dengan obat.

Obat-obatan yang digunakan dalam dispersi padat yang umumnya hidrofobik dapat menjadi cukup larut dan laju disolusi dapat ditingkatkan dibandingkan dalam formulasi lain karena sifat unik dari dispersi padat. Salah satu metode yang dapat digunakan untuk meningkatkan bioavailabilitas obat adalah dengan melarutkan obat dalam formulasi oral dengan pelarut yang sesuai.

Oleh karena itu, dalam artikel review ini akan dijabarkan beberapa ulasan dari jurnal-jurnal penelitian mengenai peningkatan kelarutan obat yang sukar larut dengan berbagai teknik pada metode dispersi padat yang dapat membantu meningkatkan kelarutan dan laju disolusi suatu obat sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitasnya.

METODE PENELITIAN

Dalam artikel review ini, metode pencarian data menggunakan berbagai jurnal penelitian yang telah di *publish* baik nasional maupun internasional dari 10 tahun terakhir yaitu 2012-2022. Pencarian menggunakan system pencarian online dari database elektronik seperti google scholar, Pubmed, Research gate, NCBI, Science Direct, dan situs penyedia jurnal yang lain.

Kata kunci yang digunakan dalam pencarian data diantaranya yaitu "*Solid Dispersion*", "*Solid Dispersion Solubility*"

dan "*Solid Dispersion Polymer Carrier*". Dari 20 jurnal internasional yang didapat, digunakan 10 jurnal internasional yang isinya memenuhi kriteria inklusi. Data yang didapat dari hasil pencarian di internet diseleksi berdasarkan kriteria inklusi yaitu : macam-macam polimer untuk disperse padat, proses kelarutan dengan berbagai polimer, evaluasi dan hasil yang didapat dari hasil pembuatan dan pengujian dispersi padat, dan keuntungan dari dispersi padat. Kriteria eksklusi yaitu: dispersi padat yang tidak dibuat dengan polimer.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Dispersi padat adalah suatu keadaan dimana zat aktif terdispersi ke dalam polimer hidrofilik pada keadaan padat. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Pintu De *et al* yang bertujuan untuk melihat peningkatan laju disolusi Ofloxacin dengan membuat dispersi molekul obat dalam matriks polimer Polyethylene Glycol 6000. Dispersi padat ofloksasin dibuat setelah teknik fusi dan penguapan. Dalam metode penguapan, dilarutkan bersama antara obat, Ofloksasin dan polimer, Polietilen glikol 6000 dalam pelarut umum, yaitu kloroform. Setelah penguapan pelarut, formula disimpan dalam desikator yang mengandung silika gel aktif dan dikeringkan sampai berat konstan. Produk kering telah menjadi serbuk yang diayak melalui saringan no.100 dan disimpan dalam desikator untuk digunakan evaluasi lebih lanjut. Hasil analisis menunjukkan bahwa dispersi padat Ofloxacin dapat dibuat dengan Polyethylene Glycol 6000 dengan metode fusi dan teknik penguapan pelarut, dimana dapat meningkatkan laju disolusi Ofloxacin. Stabilitas obat, ofloksasin tidak terpengaruh oleh salah satu dari dua metode dan formulasi dapat disimpan tanpa degradasi yang signifikan dalam jangka panjang. Di antara dua metode yang telah dilakukan, kelarutan tertinggi ditemukan pada formulasi yang dibuat dengan teknik penguapan dan penambahan surfaktan.

Dengan menggunakan metode ini, menurut penelitian Narasaiah et al (2019), Atorvastatin dengan pembawa PEG 6000 pada rasio 1:3 terjadi peningkatan kelarutan lebih baik sebesar 0,039 mg/mL dan hasil uji disolusinya menunjukkan terjadi peningkatan % disolusi paling cepat sebesar 42,37% dan 42,37%.

Kneading Method campuran obat dan pembawa yang telah ditimbang dibasahi dengan pelarut dan digerus kuat seluruhnya dalam mortir kaca hingga terbentuk pasta (Yadav dan Tanwar, 2021). Dengan menggunakan metode ini, menurut penelitian (Rodde et al, 2021) Atorvastatin dengan pembawa Neem Gum 1:6 terjadi peningkatan kelarutan lebih baik sebesar 0,556 mg/mL dan hasil uji disolusinya menunjukkan terjadi peningkatan % disolusi paling cepat

sebesar 43,73%. Neem Gum memiliki viskositas yang rendah, karena itu digunakan sebagai polimer dalam teknik dispersi padat.

Tachibana dan Nakamura pertama kali menggunakan metode ini untuk menyiapkan dispersi padat. Metode ini pelarutan terhadap obat dan pembawa, dan pelarut diuapkan. Keuntungan dari metode ini adalah Dekomposisi termal pada obat dapat dicegah, karena penguapan pelarut organik dapat digunakan pada suhu yang rendah (Yadav dan Tanwar, 2018) menurut penelitian (ahangiri et al, 2018) Atorvastatin dengan pembawa PVP K30 pada rasio 1:5 terjadi peningkatan kelarutan lebih baik sebesar 0,683 mg/mL dan hasil uji disolusinya menunjukkan terjadi peningkatan % disolusi paling cepat sebesar 35%.

No	Polimer	Zat Aktif	Metode	Hasil Penelitian
1.	Poloxamer 188, Poloxamer 407, dan γ -CD (Stefani Chiara De et al, 2022)	Oleanolic Acid	Solvent Evaporation Method	Kelarutan Oleanolic Acid (OA) yang rendah dapat ditingkatkan setelah diformulasikan dalam bentuk dispersi padat. Dispersi padat OA yang terdiri dari Poloxamer 188, Poloxamer 407, dan γ -CD dapat meningkatkan kelarutan OA. Hasil uji disolusi in vitro menunjukkan dispersi padat OA memiliki laju disolusi yang lebih tinggi dibandingkan larutan OA tunggal. Permeasi OA juga meningkat karena adanya peningkatan kelarutan OA yang dibuktikan melalui uji in vitro <i>parallel artificial membrane permeability assay</i> (PAMPA)
2.	Hidroksipropil Metilselulose E5 LV (Zaini et al, 2017)	Azitromisin	Solvent Method	Dispersi padat amorf dibuat dengan metode pelarutan pada perbandingan obat : polimer 1:1; 1:2 and 2:1. Laju disolusi azitromisin dihidrat dari sistem dispersi padat amorf lebih tinggi dibandingkan azitromisin dihidrat murni dan campuran fisika. Laju disolusi azitromisin dihidrat meningkat dengan peningkatan rasio obat : polimer. Pembentukan sistem dispersi padat azitromisin dihidrat dalam pembawa HPMC dapat merubah derajat kristalinitas azitromisin. Sistem dispersi padat dengan pembawa polimer HPMC dapat sebagai alternatif menarik untuk meningkatkan laju disolusi azitromisin dihidrat dalam medium disolusi.

3.	Karagenan (Azahary <i>et al</i> , 2020)	Atorvastatin	Kneading Method	Sistem dispersi padat dibuat dengan metode <i>kneading</i> menggunakan karagenan sebagai pembawa. Dispersi padat dibuat dengan variasi perbandingan atorvastatin : karagenan 1:1; 1:3 dan 1:5 b/b. Hasil analisa difraksi sinar-X, mikroskopik SEM, termal DSC dan spektroskopik FTIR menunjukkan fase kristalin atorvastatin mengalami penurunan derajat kristalinitas dan pembentukan fase amorf. Profil disolusi menunjukkan bahwa dispersi padat atorvastatin memiliki nilai laju disolusi yang lebih tinggi dibandingkan dengan atorvastatin murni. Penelitian ini menunjukkan bahwa pembentukan dispersi padat atorvastatin dengan karagenan sebagai pembawa dapat meningkatkan laju disolusi atorvastatin.
4.	Polyethylene Glycol-6000 (Pintu De K <i>et al</i> , 2012)	Ofloxacin	Hot Melt Method; Solvent Evaporati on Method	Dispersi padat Ofloxacin - Polyethylene Glycol 6000 dengan Fusion dan teknik penguapan pelarut dapat meningkatkan laju disolusi Ofloxacin. Di antara dua metode yang telah dilakukan, kelarutan tertinggi ditemukan pada formulasi yang dibuat dengan teknik penguapan dan penambahan surfaktan.
5.	PEG 6000 (Narasaiah <i>et al</i> , 2019)	Atorvastatin	Dropping Method	Pada rasio 1:3 terjadi peningkatan kelarutan lebih baik sebesar 0,039 mg/mL dan hasil uji disolusinya menunjukkan terjadi peningkatan % disolusi paling
6.	Neem Gum (Yadav dan Tanwar, 2018)	Atorvastatin	Kneading Method	Terjadi peningkatan kelarutan lebih baik sebesar 0,556 mg/mL dan hasil uji disolusinya menunjukkan terjadi peningkatan % disolusi paling cepat sebesar 43,73%. Neem Gum memiliki viskositas yang rendah, karena itu digunakan sebagai polimer dalam teknik dispersi padat.
7.	PVP K30 (Sarker <i>et al</i> , 2018)	Atorvastatin	Solvent Evaporation Method	Atorvastatin dengan pembawa PVP K30 pada rasio 1:5 terjadi peningkatan kelarutan lebih baik sebesar 0,683 mg/mL dan hasil uji disolusinya menunjukkan terjadi peningkatan % disolusi paling cepat sebesar 35%.
8.	HPMC (Jahan <i>et al</i> , 2018)	Atorvastatin	Spray Drying Method	Hasil uji disolusi atorvastatin dengan pembawa HPMC dan SLS pada rasio 1:1:0.1 terjadi peningkatan % disolusi paling cepat sebesar 30% dan peningkatan kelarutan lebih baik sebesar $\pm 1,42$ mg/mL. Pada metode ini, peningkatan luas permukaan pada campuran obat dan

				pembawa terjadi oleh tetesan, maka pelarut menguap dengan cepat dan dispersi padat pun terbentuk, dan cukup cepat untuk mencegah terjadi pemisahan fasa
9.	PEG 4000 (Raya <i>et al</i> , 2018)	Klorzoksazon	Cogrinding	PEG 4000 yang meningkatkan disolusi laju obat dengan membawa amorfisasi dalam rasio 1:3. Analisis menunjukkan konversi klorzoksazon dari kristal ke bentuk amorf setelah penggilingan dengan PEG 4000. Tablet kompresibel langsung dibuat dari obat murni membutuhkan sejumlah besar selulosa mikrokristalin selama kompresi. Campuran coground dan formulasi ditemukan stabil di alam bahkan setelah penyimpanan
10.	Gelucire 50/13 dan 44/14 (Shaker, 2018)	Atorvastatin	Fusion Method	Atorvastatin dengan pembawa Gelucire 50/13 pada rasio 1:5 menunjukkan peningkatan kelarutan obat lima kali lipat sebesar 13,22 mg/mL, dan hasil uji disolusi dengan pembawa Gelucire 44/14 pada rasio 1:5 terjadi peningkatan % disolusi paling cepat sebesar 74,8%.

Penambahan adsorben juga dapat berpengaruh terhadap pembuatan dispersi padat. PEG 4000 merupakan polimer yang bersifat hidrofilik dan Carplex 80 yang bersifat adsorben dapat berkontribusi dalam peningkatan keterbasahan obat dan peningkatan disolusi obat (Sarker *et al*, 2018). Penambahan MAS pada dispersi padat Atorvastatin-PXM 407 memberikan pelepasan obat yang paling cepat dibandingkan dengan tidak memakai adsorben, karena MAS memiliki aktivitas disintegrasi yang sangat baik dalam larutan dan peningkatan karena memiliki sifat adsorpsi yang cukup baik (Ali dan AlKhedairy, 2019). Dari ke 12 jurnal penelitian menunjukkan bahwa Atorvastatin pada pembuatan Fusion Method dengan pembawa gelucire 1:5 menghasilkan peningkatan kelarutan dan % disolusi paling baik dibandingkan dengan teknik dispersi padat dan polimer yang lain.

KESIMPULAN

Hasil yang diperoleh pada beberapa jurnal penelitian menunjukkan bahwa bahan aktif dapat ditingkatkan kelarutan dan laju

disolusinya dengan polimer seperti HPMC, PVP K30, Poloxamer 188, Poloxamer 407, PEG4000, PEG 6000, dan polimer lainnya, serta dapat dibuat dengan metode dispersi padat seperti Solvent Evaporation, Fusion Method, Kneading, Lyophilization Technique, Spray Drying Co-grinding, Dropping Method. Bahan aktif pada pembuatan Fusion Method dengan pembawa gelucire 1:5 menghasilkan peningkatan kelarutan dan % disolusi paling baik dibandingkan dengan teknik dispersi padat dan polimer yang lain.

DAFTAR PUSTAKA

- Ali SK., Al-Khedairy. 2019. Solubility and Dissolution Enhancement Atorvastatin Calcium using Solid Dispersion Adsorbate Technique. *Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences*. 28(2):105-114.
- Arias, JM., Moyano, MJ., Sanchezsoto, JR. 2019. Penyelidikan termal kristalisasi polietilen glikol dalam dispersi padat yang mengandung

- oxazepam. *Interna J. Farmasi*. 143, 247-253
- Azhary, DP., Supriadi, D., Mardhiani, YD., Agustina, S. 2020. Peningkatan Laju Disolusi Atorvastatin dengan Dispersi Padat menggunakan Pembawa Karagenan. *Jurnal Ilmiah Farmasi Farmasyifa*. Volume 3 No 1; 44-50.
- Breitenbach, J., 2020. Melt ekstrusi: dari proses ke pengiriman obat teknologi. *Jurnal Farmasi dan Biofarmasi*. 54, 107-117.
- Chaudhari.PD, SPK, 2020. Tren terkini dalam dispersi padat teknik. *Ulasan Farmasi*. 4.
- Jahan R, Islam MDS, Tanwir A, Chowdhury JA. 2018. In Vitro Dissolution Study of Atorvastatin Binary Solid Dispersion. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology and Research*. 4(1): 18-24.
- Okada H, Ueda K, Yasuda Y, Higashi K, Inoue M, Ito M, Noguchi S, Kawakami K, Moribe K. 2020. Correlation Between Drug Dissolution and Resistance to Water-Induced Phase Separation in Solid Dispersion Formulations Revealed by Solid-State NMR Spectroscopy. *International Journal of Pharmaceutics*, 577:1-10.
- Raval MK, Patel JM, Parikh RK, Sheth NR. 2018. Dissolution enhancement of chlorzoxazone using grinding technique. *International journal of pharmaceutical investigation*. 5(4):247-258.
- Sarker MDS, Barman RK, Md. Ali A, Noguchi S, Iwao Y, Itai S, Wahed MII., 2018. Formulation Development and In-Vivo Evaluation of Atorvastatin Calcium Solid Dispersion in Streptozotocin Induced Diabetic Mice. *Pharmacology & Pharmacy*, 9(9).
- Stefani, CD., Lodovichi J., Albonetti, L., Salvatici, MC., Quintela, JC., Bilia, AR., Bergonzi, MC. 2022. *Solubility and Permeability Enhancement of Oleanolic Acid by Solid Dispersion in Poloxamers and γ -CD*. *Molecules*. 27 (9); 3042
- Virani P, Sojitra R, Raj H, Jain V., 2014. A Review on Irbesartan Co Administered with Atorvastatin for The Treatment of Cardiac Risk. *Journal of Critical Reviews*, 1(1): 25-28.
- Yadav, B dan Tanwar YS., 2015. Applications of Solid Dispersions. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 7(2): 965-978.
- Zaini E, Putri VZ, Octavia MD, Ismed F. 2017. Peningkatan Laju Disolusi Dispersi Padat Amorf Genistein dengan PVP K-30. *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 15;4(1):67-72.
- Zaini E., Novitasari N., Octavia MD. 2017. Pembentukan Sistem Dispersi Padat Amorf Azitromisin Dihidrat dengan Hidroksipropil Metilselulosa (HPMC). *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*. 3(2): 165-171.