

Pengembangan Sistem Dispersi Padat Ezetimibe dengan Matriks PEG 8000 menggunakan Metode Peleburan

Annisa Maulidia Rahayyu^{1*}, Zasa Alita²⁾, Bambang Widjaja²⁾

¹Program Studi Farmasi, Institut Teknologi Sumatera

²Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga

*Email: annisa.rahayyu@fa.itera.ac.id

Received: 25-04-2023

Accepted: 13-09-2023

Published: 30-06-2024

INTISARI

Ezetimibe termasuk pada *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II yang memiliki kelarutan yang rendah, sehingga laju disolusi dan bioavailabilitas oralnya rendah. Suatu sistem dispersi padat (DP) dapat meningkatkan luas permukaan obat dan kontak antara obat dengan media disolusi, sehingga laju disolusi zat aktif dapat meningkat. PEG 8000 banyak digunakan sebagai pembawa hidrofilik dalam sistem dispersi padat. Penelitian ini bertujuan untuk meningkatkan laju disolusi ezetimibe yang tidak larut air dengan membentuk sistem dispersi padat ezetimibe-PEG 8000 dengan rasio 1:1; 1:2; dan 1:3. Sistem dispersi padat dibuat dengan metode peleburan. Evaluasi yang dilakukan yaitu perolehan kembali, laju disolusi, difraksi X-ray (XRD) yang dibandingkan antara DP dan ezetimibe murni (EM). Hasil dari evaluasi menunjukkan sistem dispersi padat meningkatkan laju disolusi ezetimibe yaitu 80% ezetimibe terlarut dibandingkan ezetimibe tunggal sebanyak 40% selama 45 menit. Selain itu, karakterisasi DTA menunjukkan hilangnya puncak endotermik pada suhu 83,8°C dan 164,8°C dari ezetimibe pada dispersi padat. Karakterisasi sinar-X menunjukkan penurunan intensitas relatif pada sudut 2θ : 7,78°; 15,70°; dan 21,73° dari puncak ezetimibe. Sistem dispersi padat ezetimibe-PEG 8000 dapat meningkatkan disolusi dan menurunkan kristalinitas ezetimibe.

Kata kunci: Dispersi padat, Ezetimibe, Laju disolusi, PEG 8000, Metode peleburan

ABSTRACT

Ezetimibe has been classified as *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) class II category which is practically insoluble in water and has poor bioavailability. A solid dispersion system could enhance the dissolution rate of ezetimibe. A solid dispersion system adsorbed on surface adsorbents could increase the surface area of the drug that contact with the dissolution medium so that the dissolution rate of ezetimibe could increase. PEG 8000 was used as a hydrophilic carrier and lactose monohydrate and Avicel PH 101 as adsorbent. This investigation aimed to improve the dissolution rate of the water-insoluble drug ezetimibe by preparing adsorbed solid dispersion ezetimibe-PEG 8000 ratios 1:1; 1:2; and 1:3. Solid dispersion systems were made by melting method. Dissolution rate and powder X-ray diffraction (XRD) of solid dispersion ezetimibe-PEG 8000 ratios 1:1; 1:2; 1:3, and pure ezetimibe were evaluated. Differential Thermal Analysis (DTA) of solid dispersion ezetimibe-PEG 8000 was also evaluated. The result showed that the adsorbed solid dispersion of ezetimibe-PEG 8000-lactose monohydrate-Avicel PH 101 can improve the dissolution rate of ezetimibe, 80% dissolved ezetimibe compared to 40% remaining ezetimibe for 45 minutes. In addition, DTA characterization showed the loss of the endothermic peak at 83,8°C and 164,8°C of ezetimibe in solid dispersions and the result of X-ray characterization showed a decrease in the relative intensity at an angle of 2θ : 7,78°; 15,70°; and 21,73° of the ezetimibe peak.

This study concludes that the ezetimibe-PEG 8000 solid dispersion system can increase ezetimibe's dissolution rate and decrease crystallinity.

Keywords: *Solid dispersion, Ezetimibe, Rate dissolution, PEG 800, Rate dissolution, Melting method*

**corresponding author:*

Nama : Annisa Maulidia Rahayyu
Institusi : Program Studi Farmasi, Institut Teknologi Sumatera
Alamat institusi : Jalan Terusan Ryacudu, Kecamatan Jati Agung, Lampung Selatan
E-mail : annisa.rahayyu@fa.itera.ac.id

PENDAHULUAN

Ezetimibe adalah bahan obat penurun lemak lini pertama yang menghambat penyerapan kolesterol usus tanpa mempengaruhi penyerapan nutrisi yang larut dalam lemak. Ezetimibe diindikasikan sebagai monoterapi atau dalam kombinasi dengan statin untuk pengobatan hiperkolesterolemia (Kosoglou et al., 2005). Ezetimibe praktis tidak larut dalam air dan menunjukkan profil disolusi yang rendah dalam cairan pencernaan dengan bioavailabilitas yang bervariasi (Komal et al., 2011). Nilai logaritma koefisien partisi ezetimibe adalah 4,5 dan termasuk pada *Biopharmaceutics Classification System* (BCS) kelas II. Kelarutan yang rendah dikaitkan dengan laju disolusi dan bioavailabilitas oral yang rendah (Sameer et al., 2011). Laju disolusi dari ezetimibe dapat lebih ditingkatkan dengan pembuatan sistem dispersi padat dan penambahan adsorben ke dalam sistem, sehingga meningkatkan luas permukaan efektif obat dan peningkatan disolusi (Dureja and Madan, 2007).

Teknik dispersi padat telah banyak dilaporkan mampu meningkatkan kelarutan, disolusi dan bioavailabilitas obat, seperti pada obat naproxen dan ezetimibe (Hirasawa et al., 1998, Parmar et al., 2011). Efek ini terkait dengan pengecilan ukuran partikel, terbentuknya area permukaan yang luas, peningkatan keterbasahan obat, partikel dalam dispersi padat memiliki tingkat porositas yang lebih tinggi, dan penggabungan bahan obat, sehingga terbentuk amorf (Parmar et al., 2011).

Dispersi padat merujuk pada kelompok produk padat yang terdiri dari setidaknya dua komponen yang berbeda, umumnya matriks hidrofilik dan bahan obat hidrofobik (Dureja and Madan, 2007). Metode ini dapat dibuat dengan cara pelarutan, peleburan, dan pelarutan-peleburan (Chiou and Riegelman, 1971). Berbagai pembawa telah digunakan dalam sistem dispersi padat, salah satunya polietilen glikol (PEG). PEG digunakan karena toksisitas yang rendah, kelarutan air yang tinggi, biaya rendah, dan terdapat dalam rentang berat molekul yang lebar (Parmar et al., 2011). PEG 8000 memiliki beberapa kelebihan dibandingkan PEG dengan berat molekul di bawahnya. PEG 8000 merupakan senyawa semipolar, sifat higroskopisitas yang lebih rendah dikarenakan berat molekul yang besar, dan rantai polimer yang semakin panjang sehingga bentuk matriks yang terbentuk dapat mempertahankan obat dalam sistem dispersinya yang lebih baik. PEG 8000 dapat meningkatkan pembasahan dan efek solubilisasi. PEG 8000 juga merupakan bahan tambahan yang tidak toksik dan juga tidak mengiritasi kulit (Rowe and Raymond).

Bahan seperti Avicel, silikon dioksida, primogel (*sodium starch glycolate*), pati kentang, *croscarmellose*, dan crospovidon telah digunakan sebagai pembawa pada adsorpsi permukaan dispersi padat (Kiran et al., 2009). Berdasarkan hasil penelitian sebelumnya, dispersi padat piroxicam yang diadsorpsikan pada Avicel PH 101 dapat meningkatkan laju disolusi dari piroxicam (Charumanee et al., 2004). Penelitian lain menyebutkan dispersi padat ezetimibe yang diadsorpsikan pada laktosa monohidrat dapat meningkatkan laju disolusi ezetimibe. Laktosa dan Avicel PH 101 sebagai pembawa memiliki sifat alir yang baik (Parmar et al., 2011).

METODE PENELITIAN

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Ezetimibe (Inogent Laboratories), PEG 8000 (NOF corporation), laktosa monohidrat (Hilmar), Avicel PH 101 (Asahi Kasei Chemicals), asam asetat p.a (Mallincrodt), natrium asetat p.a (Merck), sodium lauril sulfat (Merck), metanol p.a (Merck), air suling.

Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Spektrofotometer UV-Vis (Cary 50 Conc), Spektrofotometer IR (Jasco FT/IR – 5300), difraktometer sinar X Philips X'pert, *Differential Thermal Analysis* (DTA) (Mettler Toledo FP85 TA Cell), alat uji disolusi Erweka DT 700, *Hotplate stirrer*, pH meter, timbangan analitik Mettler Toledo AL 204, kertas saring milipore 0,45 μm whatman, pengayak mesh No. 80 (Retsch Type ATSM), *filter holder*, spuit injeksi, dan alat-alat gelas.

Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ezetimibe

Panjang gelombang maksimum ditentukan dengan menggunakan larutan baku kerja ezetimibe konsentrasi 5 $\mu\text{g/ml}$; 10 $\mu\text{g/ml}$; dan 25 $\mu\text{g/ml}$ yang diamati absorbannya dengan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm. Panjang gelombang maksimum merupakan panjang gelombang yang memberikan absorban terbesar. Panjang gelombang maksimum teoritis ezetimibe adalah 232 nm (Parmar et al., 2011).

Pembuatan Kurva Regresi Ezetimibe

Larutan baku ezetimibe dibuat enam seri konsentrasi 2,5; 5; 10; 15; 20; dan 25 $\mu\text{g/ml}$ dengan larutan 0,45% SLS 0,05 M pada pH 4,5. Lalu, absorbansi diamati pada panjang gelombang maksimum ezetimibe, kemudian dibuat kurva absorban terhadap kadar larutan baku ezetimibe. Selanjutnya akan diperoleh suatu persamaan kurva baku dari hasil regresi linier kurva tersebut (Parmar et al., 2011).

Pembuatan Dispersi Padat

Pembuatan dispersi padat dilakukan dengan metode peleburan. Bahan-bahan ditimbang setara dengan perbandingan 1:1, 1:2, dan 1:3. PEG 8000 yang telah ditimbang dilebur di atas *hot plate* pada suhu 73°C sampai melebur. Selanjutnya ditambahkan ezetimibe sambil diaduk hingga ezetimibe terdispersi merata dan didinginkan secara mendadak menggunakan pendingin es. Massa digerus dalam mortir, kemudian diayak dengan menggunakan ayakan mesh no. 80. Untuk dispersi padat ezetimibe dengan penambahan adsorben permukaan dilakukan penambahan laktosa dan avicel PH 101 (2:1) sebelum waktu pendinginan. Seluruh formula dapat dilihat pada tabel I.

Pemeriksaan Perolehan Kembali Kadar Ezetimibe

Pemeriksaan perolehan kembali dilakukan dengan cara mengambil sejumlah sampel setara dengan 10 mg ezetimibe, kemudian dilarutkan dengan metanol p.a sampai larut. Kemudian ditambahkan kembali metanol p.a sampai 10 ml. Larutan disaring dengan kertas saring lalu dipipet 1 ml dan diencerkan dengan larutan 0,45% SLS dalam asam asetat 0,05 M pH 4,5 sampai 50 ml. Absorban sampel diamati dengan spektrofotometer UV-Vis, kadar yang diperoleh dibandingkan dengan kadar ezetimibe seharusnya dalam sampel (Parmar et al., 2011).

Pemeriksaan Karakterisasi Dispersi Padat dengan Difraksi Sinar-X

Analisis difraksi sinar X dilakukan dengan cara memasukkan sejumlah sampel (ezetimibe murni, PEG 8000, laktosa monohidrat, avicel PH 101, dispersi padat ezetimibe-PEG 8000, dan dispersi padat adsorpsi permukaan) kedalam holder kaca sampai penuh, permukaan sampel diratakan dengan lempeng kaca. Kemudian holder kaca diletakkan dalam difraktometer sinar X dan diamati dengan rentang sudut 2θ dari 5° sampai 40° (Depkes, 1995).

Pemeriksaan Karakterisasi Dispersi Padat dengan *Differential Thermal Analysis* (DTA)

Analisis *differential thermal analysis* (DTA) dilakukan dengan menimbang 3-5 mg sampel (ezetimibe murni, PEG 8000, laktosa monohidrat, avicel PH 101, dispersi padat ezetimibe-PEG 8000, dan dispersi padat ezetimibe-PEG 8000 yang diadsorpsikan) dalam krus aluminium. Krus aluminium dimasukkan dalam alat DTA. Alat diatur dengan kecepatan pemanasan 10°C/menit dan pengamatan dilakukan dalam rentang 30-250°C (Parmar et al., 2011).

Tabel I. Formulasi dispersi padat ezetimibe

Bahan	Ezetimibe Murni	Dispersi Padat (DP)			Dispersi padat + adsorben (DPA)		
		1	2	3	1	2	3
Ezetimibe	1	1	1	1	1	1	1
PEG 8000	-	1	2	3	1	2	3
Avicel PH 101:Laktosa monohidrat (1:2)	-	-	-	-	8	7	6

Keterangan :

- DP 1 : Dispersi padat ezetimibe- PEG 8000 (1:1)
 DP 2 : Dispersi padat ezetimibe- PEG 8000 (1:2)
 DP 3 : Dispersi padat ezetimibe- PEG 8000 (1:3)
 DPA 1 : Dispersi padat ezetimibe-PEG 8000-adsorben (1:1:8)
 DPA 2 : Dispersi padat ezetimibe-PEG 8000-adsorben (1:2:7)
 DPA 3 : Dispersi padat ezetimibe-PEG 8000-adsorben (1:3:6)

Penentuan Laju Disolusi Ezetimibe

Dispersi padat ezetimibe-PEG 8000, dispersi padat dengan penambahan adsorben, serta ezetimibe murni yang telah dipreparasi, selanjutnya dilakukan uji disolusi- menggunakan pengaduk bentuk dayung dengan kecepatan 50 rpm dan dilakukan replikasi tiga kali. Media disolusi yang digunakan adalah larutan 0,45% SLS dalam dapar asetat 0,05M pH 4,5 sebanyak 500 ml (Brown and Marques, 2013). Cuplikan sampel diambil sebanyak 5,0 ml setiap interval waktu 5, 10, 15, 20, 30, 45 menit (Brown and Marques, 2013).

Untuk mendapatkan kadar yang sebenarnya dengan memperhitungkan pengenceran 5,0 ml media disolusi dalam setiap pengambilan cuplikan sampel, maka digunakan faktor koreksi dalam persamaan Wuster, sebagai berikut:

$$C_n = C'n - \frac{a}{b} \sum_{t=1}^{x-1} C_s \frac{a}{b} \sum_{t=1}^{x-1} C_s$$

Keterangan:

- C_n : kadar sebenarnya setelah koreksi (mg/L)
 C'_n : kadar yang terukur oleh spektrofotometer (mg/L)
 C_s : kadar yang terukur oleh spektrofotometer dari sampel sebelumnya (mg/L)
 a : volume sampel yang diambil (ml)
 b : volume media disolusi (ml)

Perhitungan Harga Efisiensi Disolusi

Menghitung harga persen efisiensi disolusi (ED) dari perbandingan luas area di bawah kurva dengan luas area total sebagai parameter yang digunakan untuk membandingkan laju disolusi ezetimibe antar kelompok perlakuan pada menit tertentu. Harga efisiensi disolusi yang akan dibandingkan antar perlakuan adalah ED₄₅ dan ED₅.

Analisa Statistika

Harga ED dianalisis secara statistik dengan menggunakan metode ANOVA satu arah rancangan acak lengkap (*Completely Randomized Design*) pada $\alpha = 0,05$ sehingga dapat diketahui ada tidaknya perbedaan efisiensi disolusi ezetimibe yang bermakna antar perlakuan. Jika nilai F hitung lebih besar daripada F tabel maka terdapat perbedaan efisiensi disolusi yang bermakna, minimal satu pasang data. Bila ada perbedaan efisiensi disolusi ezetimibe yang bermakna, maka untuk mengetahui letak perbedaannya dilanjutkan uji HSD (*Honestly Significant Difference*) menurut Tukey dengan $\alpha = 0,05$.

$$HSD = q_{\alpha, k, N, k} \sqrt{MSE/n} \sqrt{MSE/n}$$

Keterangan:

q : diperoleh dari tabel F

α : derajat kepercayaan

k : jumlah perlakuan

N : jumlah pengamatan total

n : jumlah pengulangan

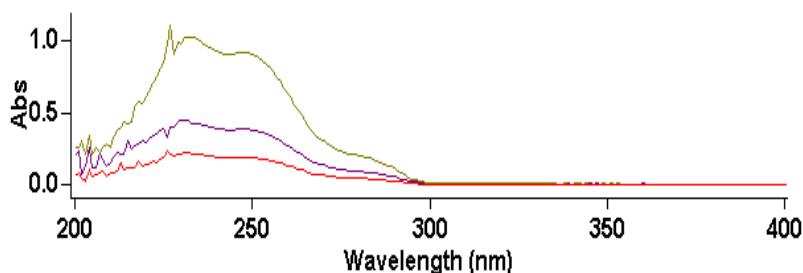
MSE : kuadrat rata-rata kesalahan

Jika selisih rata-rata efisiensi disolusi antara dua perlakuan lebih besar dari hasil perhitungan nilai HSD, maka terdapat perbedaan efisiensi disolusi yang bermakna antara dua perlakuan tersebut (Abdi and Williams, 2010).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Ezetimibe

Dilakukan penentuan absorban pada larutan ezetimibe 5,0 ppm, 10,0 ppm, dan 25,0 ppm menggunakan spektrofotometer UV-Vis pada panjang gelombang 200-400 nm. Hasil pengamatan menunjukkan panjang gelombang maksimum yang diperoleh adalah 232 nm. Panjang gelombang 232 nm terdapat gangguan serapan dari pelarut yang digunakan yaitu larutan 0,45% SLS dalam dapar asetat 0,05 M pH 4,5, sehingga dipilih panjang gelombang 249 nm yang merupakan puncak tertinggi kedua dari ezetimibe, pada panjang gelombang 249 nm tidak terdapat gangguan serapan dari pelarut yang digunakan. Panjang gelombang maksimum teoritis ezetimibe sendiri adalah 232 nm (Parmar et al., 2011). Gambar 1 memperlihatkan spektra ezetimibe murni pada konsentrasi 5,03 $\mu\text{g/ml}$ (garis hijau); 10,06 $\mu\text{g/ml}$ (garis ungu); dan 25,15 $\mu\text{g/ml}$ (garis merah).



Gambar 1. Spektra ezetimibe pada penentuan gelombang maksimal ezetimibe

Keterangan:

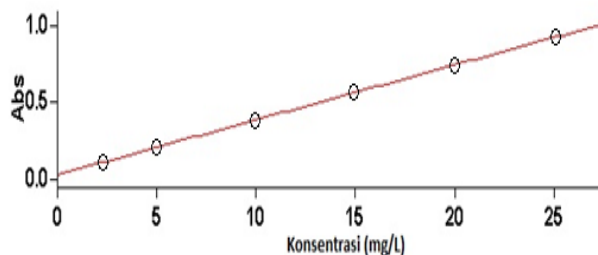
*Spektra ezetimibe kadar 5,03 $\mu\text{g/ml}$

*Spektra ezetimibe kadar 10,06 $\mu\text{g/ml}$

*Spektra ezetimibe kadar 25,15 $\mu\text{g/ml}$

Pembuatan Kurva Regresi Ezetimibe

Pengamatan absorban larutan baku ezetimibe dengan kadar 0,25 $\mu\text{g/ml}$; 0,50 $\mu\text{g/ml}$; 1,01 $\mu\text{g/ml}$; 1,51 $\mu\text{g/ml}$; 2,01 $\mu\text{g/ml}$; dan 2,52 $\mu\text{g/ml}$ pada panjang gelombang terpilih ezetimibe 249 nm dan hasilnya dapat dilihat pada gambar 2.



Gambar 2. Kurva baku ezetimibe pada panjang gelombang maksimum

Dari nilai absorban yang diperoleh, dibuat kurva antara nilai absorban dan konsentrasi larutan sehingga diperoleh regresi persamaan kurva: $y = 0.03569x + 0.03133$ dengan nilai koefisien korelasi (r) = 0.99912 sedangkan nilai r tabel ($n-2=4$; $\alpha=0,05$)= 0,7293. Nilai r hitung lebih besar dari nilai r tabel maka terdapat korelasi linier antara absorban dengan kadar larutan baku ezetimibe.

Pemeriksaan Perolehan Kembali Kadar Ezetimibe

Penentuan perolehan kembali ezetimibe dalam sistem dispersi padat bertujuan untuk memastikan bahwa sistem yang telah dibuat telah homogen, sehingga variasi kadar ezetimibe tidak berpengaruh dalam penentuan laju disolusi. Hasil penetapan persen perolehan kembali kadar ezetimibe dalam dispersi padat ezetimibe dapat dilihat pada tabel II.

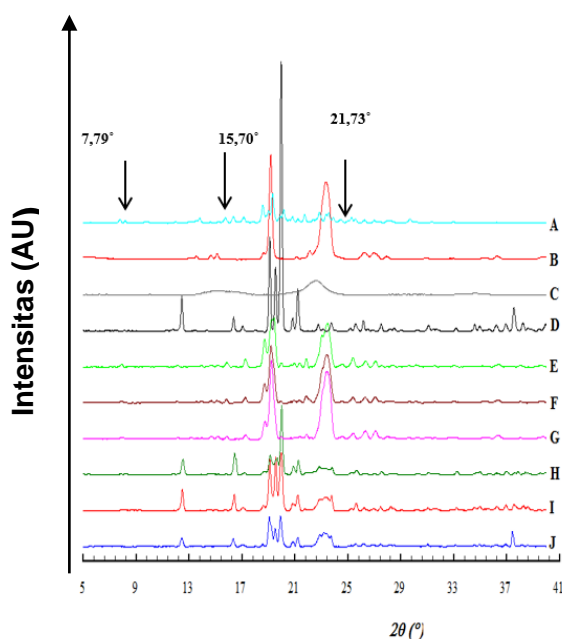
Tabel II. Hasil penetapan persen perolehan kembali kadar ezetimibe dalam dispersi padat dan dispersi padat yang diadsorpsikan

Sistem	% Perolehan Kembali	KV (%)
DP 1	94,83	0,76
DP 2	95,44	0,98
DP 3	94,51	1,29
DPA 1	91,18	0,71
DPA 2	89,30	0,87
DPA 3	91,22	0,23

Dari data persen perolehan kembali ezetimibe dalam semua sistem, dapat dinyatakan homogen. Hal tersebut dapat dibuktikan dengan nilai koefisien variasi <5%.

Hasil Analisis Difraksi Sinar-X

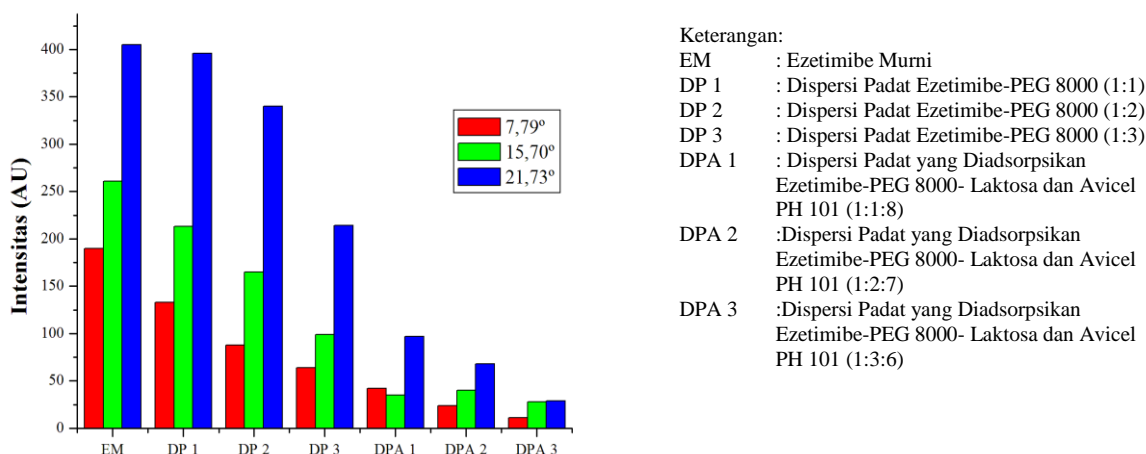
Hasil difraktogram (gambar 3) menunjukkan bahwa bahan tunggal ezetimibe memiliki karakteristik kristalin yang menampilkan puncak-puncak intensif pada sudut 2θ : $7,78^\circ$; $15,70^\circ$; dan $21,73^\circ$, karena pada sudut-sudut tersebut intensitas relatif dari ezetimibe paling besar yang menunjukkan dalam bentuk kristalin. Puncak-puncak tajam yang dihasilkan pada difraktogram ezetimibe tersebut dikarenakan ezetimibe merupakan bahan kristalin yang memiliki struktur teratur dan pola difraktogram menampilkan puncak-puncak tajam yang intensif.



Gambar 3. Difraktogram sinar-X dari Ezetimibe

Keterangan: Ezetimibe (A), PEG 8000 (B), Laktosa Monohidrat (C), Avicel PH 101 (D), DP 1 (E), DP 2 (F), DP 3 (G), DPA 1 (H), DPA 2 (I), DPA 3 (J)

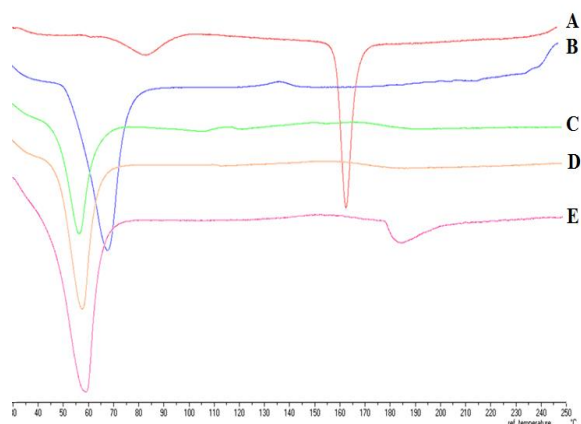
Untuk mengetahui perubahan derajat kristalinitas antara ezetimibe tunggal, DP 1, DP2, DP 3, DPA 1, DPA 2, dan DPA 3, maka dibandingkan masing-masing intensitas difraktogram pada sudut 2θ spesifik ezetimibe tersebut. Dapat dilihat pada difraktogram dispersi padat maupun dispersi padat yang diadsorpsikan (gambar 4) masih terdapat puncak ezetimibe pada sudut yang sama, namun secara umum terjadi penurunan intensitas puncak dari puncak ezetimibe murni. Hal ini menunjukkan bahwa terjadinya penurunan kristalinitas dari ezetimibe (Sancheti et al., 2009). Pada dispersi padat ezetimibe-PEG 8000 maupun dispersi padat ezetimibe-PEG 8000 yang diadsorpsikan terjadi penurunan intensitas puncak yang semakin besar dari puncak ezetimibe murni seiring dengan bertambahnya polimer dalam sistem.



Gambar 4. Grafik interpretasi difraktogram sinar-X

Hasil Analisis *Differential Thermal Analysis* (DTA)

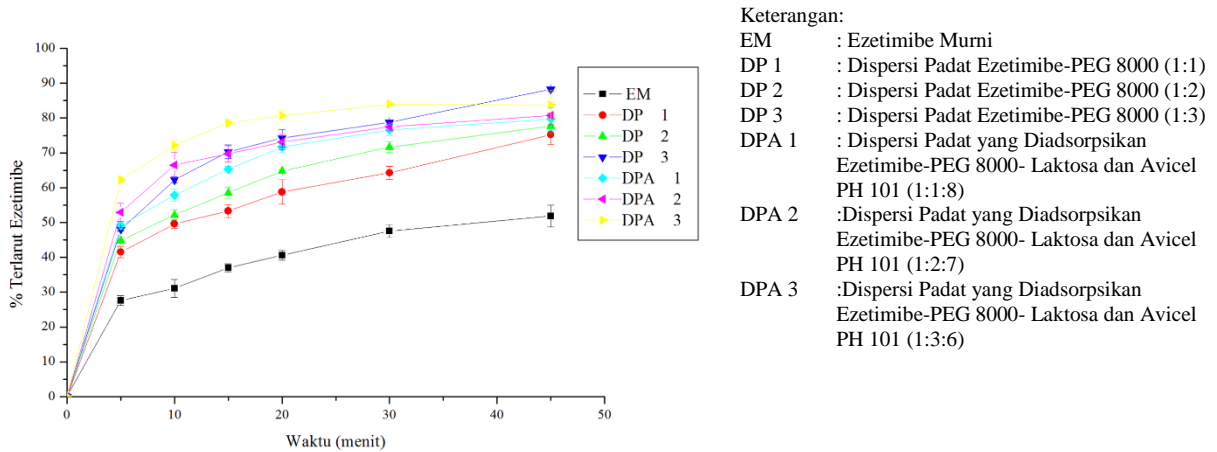
Tujuan karakterisasi dengan DTA dalam penelitian ini adalah untuk melihat perbedaan titik lebur antara dispersi padat ezetimibe-PEG 8000 dan ezetimibe. Termogram DTA ezetimibe (gambar 5) menunjukkan puncak endotermik ada suhu $83,8^{\circ}\text{C}$ dan $164,8^{\circ}\text{C}$. Puncak endotermik $83,8^{\circ}\text{C}$ merupakan puncak yang terjadi akibat hidrasi kristal air ezetimibe (Lestari et al., 2011). puncak endotermik berbentuk curam yang ditunjukkan oleh termogram DTA ezetimibe pada suhu $83,8^{\circ}\text{C}$ dan $164,8^{\circ}\text{C}$ sudah tidak tampak lagi pada termogram dispersi padat ezetimibe-PEG 8000 perbandingan 1:1, 1:2, maupun 1:3. Hal ini disebabkan karena sudah terdispersinya ezetimibe secara sempurna dalam lelehan PEG 8000 sebagai polimer (Dixit and Nagarsenker, 2008, Parmar et al., 2011). Hal ini juga menunjukkan perubahan bentuk ezetimibe dari bentuk kristal menjadi bentuk yang lebih amorf.



Gambar 5. Termogram DTA dari Ezetimibe
Keterangan EM (A), PEG 8000 (B), DP 1 (C), DP 2 (D), DP 3 (E)

Penentuan Laju Disolusi Ezetimibe

Hasil penentuan disolusi ezetimibe murni, dispersi padat ezetimibe-PEG 8000, dispersi padat yang diadsorpsikan ezetimibe- PEG 8000- Laktosa&Avicel PH 101 dapat dilihat pada pada gambar 6.



Gambar 6. Profil laju disolusi

Profil laju disolusi di atas menunjukkan bahwa terjadi peningkatan disolusi ezetimibe dalam sistem dispersi padat yang diadsorpsikan terutama pada perbandingan 1:3:6 memiliki peningkatan laju disolusi terbesar bila dibandingkan dengan semua perlakuan dan ezetimibe murni. Peningkatan laju disolusi terjadi pada menit-menit awal yaitu pada 5 menit awal seperti tampak pada gambar 6. Peningkatan profil disolusi dispersi padat ezetimibe-PEG 8000 dikarenakan peningkatan luas permukaan dengan pengecilan ukuran partikel bahan padat dan mengoptimalkan efek pembasahan oleh polimer (Leuner and Dressman, 2000).

Perhitungan Harga Efisiensi Disolusi

Berdasarkan profil disolusi ezetimibe dalam masing-masing kelompok perlakuan dihitung nilai efisiensi disolusi pada menit ke-45. Hasil perhitungan ED₄₅ dari masing-masing perlakuan dapat dilihat pada tabel III.

Tabel III. Efisiensi disolusi ezetimibe dari tiap kelompok perlakuan

Replikasi	EM	DP 1	DP 2	DP 3	DPA 1	DPA 2	DPA 3
1	38.79	55.18	60.86	69.76	65.26	67.63	74.50
2	38.79	56.83	61.89	68.93	66.81	67.15	74.52
3	40.18	56.70	60.02	68.41	64.89	69.83	74.24
ED45 rata-rata (%)	39.25	56.24	60.93	69.03	65.65	68.21	74.42
SD	0.80	0.92	0.94	0.68	1.02	1.43	0.16

Keterangan:

- EM : Ezetimibe Murni
- DP 1 : Dispersi Padat Ezetimibe-PEG 8000 (1:1)
- DP 2 : Dispersi Padat Ezetimibe-PEG 8000 (1:2)
- DP 3 : Dispersi Padat Ezetimibe-PEG 8000 (1:3)
- DPA 1 :Dispersi Padat yang Diadsorpsikan Ezetimibe-PEG 8000- Laktosa dan Avicel PH 101 (1:1:8)
- DPA 2 :Dispersi Padat yang Diadsorpsikan Ezetimibe-PEG 8000- Laktosa dan Avicel PH 101 (1:2:7)
- DPA 3 :Dispersi Padat yang Diadsorpsikan Ezetimibe-PEG 8000- Laktosa dan Avicel PH 101 (1:3:6)

Analisa Statistika

Untuk mengetahui adanya perbedaan laju disolusi ezetimibe antar kelompok perlakuan dilakukan analisis statistik terhadap harga efisiensi disolusi pada menit ke-45 dengan menggunakan uji ANOVA satu arah pada $\alpha= 0,05$. Dari hasil uji ANOVA satu arah dengan menggunakan SPSS

16 menunjukkan bahwa pada umumnya terdapat perbedaan efisiensi disolusi yang bermakna antar kelompok perlakuan pada derajat kepercayaan 0,95 ($\alpha=0,05$).

Hasil uji HSD Tukey (tabel IV) menunjukkan adanya perbedaan bermakna harga ED₄₅ antara ezetimibe dengan DP dan DPA. Semua sistem DP dan DPA menunjukkan adanya perbedaan harga ED₄₅ seiring dengan meningkatnya jumlah polimer pada sistem. Selain itu, terlihat pula adanya perbedaan bermakna antara sistem bahan obat-polimer yang sama. Namun antara DP 3 dengan DPA 2 menunjukkan adanya perbedaan yang tidak bermakna. Hal ini menunjukkan bahwa dengan dibuatnya sistem dispersi padat yang diadsorpsikan dapat lebih meningkatkan laju disolusi ezetimibe dibandingkan sistem dispersi padat yang memiliki rasio polimer lebih besar.

Tabel IV. Hasil uji HSD efisiensi disolusi ezetimibe

	EM	DP 1	DP 2	DP 3	DPA 1	DPA 2	DPA 3
EM		+	+	+	+	+	+
DP 1	+		+	+	+	+	+
DP 2	+	+		+	+	+	+
DP 3	+	+	+		+	-	+
DPA 1	+	+	+	+		-	+
DPA 2	+	+	+	-	-		+
DPA 3	+	+	+	+	+	+	

Keterangan:

(+) : Ada perbedaan bermakna antar perlakuan

(-) : Tidak ada perbedaan bermakna antar perlakuan

EM : Ezetimibe Murni

DP : Dispersi Padat Ezetimibe-PEG 8000

DPA : Dispersi Padat yang Diadsorpsikan Ezetimibe-PEG 8000- Laktosa dan Avicel PH 101

KESIMPULAN

Pembentukan dispersi padat ezetimibe-PEG 8000 dapat meningkatkan laju disolusi dari ezetimibe. Dispersi padat yang diadsorpsikan menunjukkan peningkatan laju disolusi yang lebih tinggi dibanding dispersi padat ezetimibe-PEG 8000. Karakterisasi difraksi sinar-X dan DTA menunjukkan penurunan kristalinitas ezetimibe dan perubahan menjadi amorf.

UCAPAN TERIMA KASIH

Terima kasih kepada laboratorium teknologi farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Airlangga dan Institut Teknologi Sumatera, serta seluruh pihak yang membantu penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Abdi, H. & Williams, L. J. 2010. 'Tukey's honestly significant difference (HSD) test'. *Encyclopedia of research design*, 3(1),pp.1-5.
- Brown, W. & Marques, M. 2013. '14 The United States Pharmacopeia/National Formulary'. *Generic drug product development: solid oral dosage forms*. (p.319). CRC Press Boca Raton
- Charumane, S., Okonoki, S. & Sirithunyalug, J. 2004. 'Improvement of the dissolution rate of piroxicam by surface solid dispersion.' *CMU J*, 3(2), pp.77-84.
- Chiou, W. L. & Riegelman, S. 1971. 'Pharmaceutical applications of solid dispersion systems'. *Journal of pharmaceutical sciences*, 60(9), pp.1281-1302.
- Depkes, R. 1995. 'Farmakope indonesia edisi IV'. *Jakarta: Departemen Kesehatan Republik Indonesia*, hlm.45.

- Dixit, R. & Nagarsenker, M. 2008. 'Self-nano emulsifying granules of ezetimibe: design, optimization and evaluation'. *European journal of pharmaceutical sciences*, 35(3), pp.183-192.
- Dureja, H. & Madan, A. 2007. 'Solid dispersion adsorbates for enhancement of dissolution rates of drugs'. *PDA Journal of Pharmaceutical Science and Technology*, 61(2), pp. 97-101.
- Hirasawa, N., Danjo, K., Haruna, M. & Otsuka, A. 1998. 'Physicochemical characterization and drug release studies of naproxen solid dispersions using lactose as a carrier'. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 46(6), pp. 1027-1030.
- Kiran, T., Shastri, N., Ramakrishna, S. & Sadanandam, M. 2009. 'Surface solid dispersion of glimepiride for enhancement of dissolution rate'. *Int J Pharm Tech Res*, 1(3), pp.822-31.
- Komal, R. P., Vijay, P. S., Sunny, R. S. & Navin, R. S. 2011. 'Improvement of dissolution properties of lamotrigine by inclusion complexation and solid dispersion technique'. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 66(2), pp.119-123.
- Kosoglou, T., Statkevich, P., Johnson-levonas, A., Paolini, J. F., Bergman, A. J. & Alton, K. B. 2005. 'Ezetimibe: a review of its metabolism, pharmacokinetics and drug interactions'. *Clinical pharmacokinetics*, 44, pp.467-494.
- Lestari, M. L., Ardiana, F. & Indrayanto, G. 2011. 'Ezetimibe. Profiles of drug substances, excipients and related methodology'. (vol.36, pp. 103-149). Academic Press.
- Leuner, C. & Dressman, J. 2000. 'Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions'. *European journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50(1), pp.47-60.
- Parmar, K. R., Shah, S. R. & Sheth, N. R. 2011. 'Studies in dissolution enhancement of ezetimibe by solid dispersions in combination with a surface adsorbent'. *Dissolut Technol*, 8(3), pp.55-61.
- Rowe, C. & Raymond, S. J. Paul and E. Quinn, Marian, 2009. 'Handbook pharmaceutical excipient sixth edition'. Pharmaceutical Press: London.
- Sameer, S., Raviraj, B. S. & Lalit, Y. 2011. 'A review on solid dispersion'. *Int. J. of Pharm. & Life Sci.(IJPLS)*, 2(9), pp.1078-1095.
- Sancheti, P., Karekar, P., Vyas, V., Shah, M. & Pore, Y. 2009. 'Preparation and physicochemical characterization of surfactant-based solid dispersions of ezetimibe'. *Die Pharmazie-An International Journal of Pharmaceutical Sciences*, 64(4), pp. 227-231.