

ARTIKEL TINJAUAN: TEKNIK MENINGKATKAN KELARUTAN OBAT

Alicia Ima Dara Patihul Husni

Program Studi Profesi Apoteker, Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jalan Raya Bandung Sumedang KM 21 Jatinangor 45363
aliciaimadara@gmail.com

ABSTRAK

Kelarutan merupakan salah satu parameter penting untuk mencapai konsentrasi terapeutik obat dalam sirkulasi sistemik, sehingga menghasilkan respon farmakologis yang diinginkan. Obat dengan kelarutan rendah adalah masalah utama yang dihadapi dalam pengembangan formulasi obat baru. Lebih dari 40% senyawa baru yang dikembangkan di industri farmasi memiliki kelarutan yang buruk dalam air, padahal untuk dapat terabsorpsi obat harus dapat melarut terlebih dahulu. Artikel ini berisi ulasan mengenai berbagai teknik yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat melalui modifikasi obat secara fisik dan kimia seperti pengurangan ukuran partikel, kristalisasi, pembentukan garam, dispersi padat, nanosuspensi, dan kriogenik. Berbagai teknik yang dijelaskan dapat digunakan secara kombinasi untuk meningkatkan kelarutan obat. Pemilihan teknik peningkatan kelarutan yang tepat adalah kunci untuk memastikan tujuan dari formulasi.

Kata kunci : kelarutan, obat, kristalisasi, dispersi, nanosuspensi.

ABSTRACT

Solubility is one of the important parameters for achieving therapeutic concentrations of the drug in the systemic circulation, thus producing the desired pharmacological response. Drugs with low solubility are the main problems faced in the development of new drug formulations. More than 40% of new compounds developed in the pharmaceutical industry have a poor solubility in water, whereas to be absorbed the drug should be able to dissolve first. This article contains reviews on techniques used to improve drug solubility through physical and chemical modification of drugs including other methods such as particle size reduction, crystallization, salt formation, solid dispersion, nanosuspensions, and cryogenic. The various techniques described can be used in combination to improve drug solubility. The selection of appropriate techniques is the key to ensuring the purpose of the formulation.

Keywords: solubility, drug, crystallization, dispersion, nanosuspension

Pendahuluan

Pemberian obat secara oral adalah rute pemberian obat yang paling mudah dan biasa digunakan karena kemudahan pemberiannya, kepatuhan pasien yang tinggi, dan efektivitas biaya. Akibatnya,

banyak perusahaan obat generik cenderung lebih banyak memproduksi produk obat oral bioekuivalen. Namun, tantangan utama pemberian sediaan oral terletak pada kekurangan bioavailabilitasnya. Bioavailabilitas sediaan oral tergantung pada

beberapa faktor termasuk kelarutan dalam air, permeabilitas obat, tingkat disolusi, dan metabolisme jalur pertama (Vieth *et al.*, 2004; Wenlock *et al.*, 2003).

Penyebab paling umum bioavailabilitas oral rendah dikaitkan dengan kelarutan yang buruk dan permeabilitas rendah (Vieth *et al.*, 2004). Kelarutan adalah sifat zat kimia padat, cair, atau gas yang disebut zat terlarut untuk dilarutkan dalam pelarut padat, cair, atau gas untuk membentuk larutan homogen zat terlarut dalam pelarut (Merisko *et al.*, 2003).

Kelarutan merupakan salah satu parameter penting untuk mencapai konsentrasi obat yang diinginkan dalam sirkulasi sistemik untuk mencapai kebutuhan respon farmakologis (Edward, 2008). Obat-obatan yang memiliki kelarutan buruk akan memerlukan dosis tinggi untuk mencapai konsentrasi plasma terapeutik setelah pemberian oral.

Kelarutan yang rendah adalah masalah utama yang dihadapi pada pengembangan obat baru. Sebagian besar obat merupakan asam lemah atau basa lemah yang memiliki kelarutan yang buruk (Vemul, 2014). Lebih dari 40% senyawa baru yang dikembangkan di industri farmasi praktis tidak larut air. Obat-obatan yang memiliki kelarutan rendah akan lebih lambat diserap, menyebabkan rendahnya

bioavailabilitas obat dalam tubuh (Sharma, 2009).

Semua obat telah dibagi menjadi empat kelas: kelas I-memiliki kelarutan dan permeabilitas yang tinggi, kelas II-kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi, kelas III-kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi dan kelas IV-kelarutan dan permeabilitas rendah (Wagh, 2012).

Khusus untuk obat yang termasuk Biopharmaceutics Classification System (BCS) kelas II (kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi), bioavailabilitas dapat ditingkatkan dengan meningkatkan kelarutan dan tingkat disolusi obat dalam cairan gastrointestinal. Pembatas untuk obat golongan BCS kelas II adalah pelepasan obat dari bentuk sediaan dan kelarutannya pada cairan lambung, sehingga meningkatkan kelarutan zat akan meningkatkan bioavailabilitas obat BCS kelas II (Yeella, 2010).

Teknologi partikel di bidang farmasetik adalah teknik untuk memodifikasi sifat fisikokimia, mikrometri dan biofarmasi dari obat-obatan yang memiliki kelarutan buruk, sehingga meningkatkan kelarutannya. Di antara berbagai teknik untuk peningkatan kelarutan, modifikasi secara fisika produk obat seperti pengurangan ukuran partikel dan modifikasi karakteristik kristal merupakan pendekatan

umum untuk meningkatkan kelarutan obat (Savjani, 2012).

Metode

Dalam review ini peneliti menggunakan sumber data primer yang dikumpulkan peneliti. Pencarian data menggunakan instrumen pencarian online melalui berbagai terbitan jurnal internasional dan nasional. Artikel didapat dari database elektronik seperti Elsevier Journal, Research Gate, Pubmed, Portal Garuda, dan Google Scholar. Pencarian menggunakan kata kunci : increase dissolution ; BCS class II; solubility ; bioavailability; kelarutan ; dan bioavailabilitas. Penelusuran lebih lanjut dilakukan secara manual berdasarkan daftar pustaka yang relevan. Pustaka diinklusi dan eksklusi berdasarkan kriteria jurnal nasional menurut DIKTI yang mengacu pada Peraturan Menteri Pendidikan Nasional Nomor 22 tahun 2011 tentang Terbitan Berkala dan Peraturan Direktur Jendral Pendidikan Tinggi Kementerian Pendidikan Nasional Nomor 9/DIKTI/Kep/2011 tentang Pedoman Akreditasi Terbitan Berkala

Hasil

Kelarutan obat merupakan salah satu tahapan penting dalam absorpsi obat di dalam saluran pencernaan. Berbagai teknik dapat digunakan untuk meningkatkan

kelarutan obat. Dapat digunakan satu metode atau kombinasi metode (metode fisika ,kimia ataupun teknik lain) untuk mencapai formulasi yang lebih baik.

Penurunan ukuran partikel

Kelarutan obat sangat erat kaitannya dengan ukuran partikel. Dimana ketika ukuran partikel lebih kecil, maka luas permukaan akan meningkat. Permukaan yang lebih besar memungkinkan interaksi yang lebih besar dengan pelarut dan menyebabkan peningkatan kelarutan. Metode pengurangan ukuran partikel memungkinkan terjadinya peningkatan kelarutan yang efisien, dapat direproduksi, dan ekonomis (Savjani *et al.*, 2012).

Salah satu teknik pengurangan ukuran partikel adalah melalui mikronisasi yang merupakan teknik merubah karakter serbuk menjadi berukuran 2-5 μm dan hanya sebagian kecil partikel yang berada di bawah ukuran 1 μm . Mikronisasi tidak meningkatkan kelarutan ekuilibrium dari obat itu sendiri tetapi meningkatkan laju disolusi dengan meningkatkan luas permukaan dimana bahan aktif dapat larut atau berdifusi dari partikel obat (Blagden *et al.*, 2007).

Dispersi solid

Dispersi solid merupakan teknik farmasi yang berguna untuk meningkatkan kelarutan, penyerapan, dan efikasi terapeutik obat. Dispersi padat merupakan

terdiri dari dua komponen yang berbeda, umumnya matriks hidrofilik dan obat hidrofobik (Wang *et al.*, 2006.) Pembawa hidrofilik yang paling umum digunakan untuk dispersi padat meliputi polivinilpirolidon (Povidone, PVP), polietilena glikol (PEG), Plasdane-S630. Surfaktan seperti Tween-80, sodium dokosa, Myrj-52, Pluronic-F68, dan sodium lauryl sulfate (SLS) juga sering digunakan dalam formulasi dispersi padat (Savjani *et al.*, 2012).

Nanosuspensi

Teknologi nanosuspensi telah dikembangkan sebagai metode yang menjanjikan sebagai teknik penghantaran obat hidrofobik yang efisien. Teknologi ini diterapkan pada obat-obatan terlarut yang tidak larut dalam air dan minyak. Nanosuspensi adalah sistem yang terdiri dari partikel obat berukuran nano yang distabilkan oleh surfaktan untuk penggunaan oral, topikal, pemberian parenteral, dan pulmonal. Distribusi ukuran partikel partikel padat dalam *nanosuspension* biasanya kurang dari satu mikron dengan ukuran partikel rata-rata berkisar antara 200 dan 600 nm (Muller *et al.*, 2000).

Supercritical fluid

Teknologi nanosisasi dan solubilisasi lain yang aplikasinya telah meningkat dalam beberapa tahun terakhir adalah pengurangan

ukuran partikel melalui proses cairan superkritis atau *Supercritical fluid* (SCF). Cairan superkritis adalah cairan yang suhu dan tekanannya lebih besar dari suhu kritisnya dan tekanan kritis, yang memungkinkannya untuk mengasumsikan sifat cairan dan gas. Pada suhu yang sangat kritis, SCF, sangat kompresibel sehingga memungkinkan perubahan tekanan untuk mengubah karakteristik kepadatan dan massa fluida yang sangat menentukan kelarutan zat. Setelah partikel obat dilarutkan dalam SCF (biasanya karbon dioksida), partikel dapat direkristalisasi dengan ukuran partikel yang lebih kecil. Proses SCF saat ini telah menunjukkan kemampuan untuk membuat suspensi nanopartikel partikel berdiameter 5-2.000 nm (Manna *et al.*, 2007).

Teknik Kriogenik

Teknik kriogenik telah dikembangkan untuk meningkatkan tingkat disolusi obat dengan membuat partikel obat amorf berstruktur nano dengan tingkat porositas tinggi pada kondisi tertentu. Komposisi cairan kriogenik yang dapat digunakan diantaranya hidrofluoroalkana, N₂, Ar, O₂, dan pelarut organik. Setelah pengolahan kriogenik, serbuk dapat diperoleh dengan berbagai proses pengeringan seperti *spray freeze drying*, *atmospheric freeze drying*, *vacuum freeze*

drying, and lipolisis. (Leuenberger *et al.*, 2002).

Rekayasa Bentuk Kristal

Merupakan metode kristalisasi dimana terjadi interaksi nonkovalen antara komponen molekuler atau ionik yang berada dalam keadaan *solid-state* dan menunjukkan sifat listrik, magnetik, dan optik yang tertentu. Teknologi ini dapat diterapkan pada senyawa farmasetik untuk meningkatkan kelarutan obat melalui proses kristalisasi seperti dengan pembentukan kristal, polimorf metastabil, bentuk amorf energi tinggi dan partikel berukuran ultrafine. Teknologi nanokristal memiliki kelebihan untuk meningkatkan kelarutan yang membantu penyerapan dan onset kerja terjadi lebih cepat.

Teknologi ini memungkinkan formulasi dikembangkan tanpa penggunaan surfaktan, yang terkadang menguntungkan dalam mengurangi efek yang tidak diinginkan dari beberapa eksipien (Rasenack, 2004).

Kokristal merupakan senyawa padat yang terdiri atas dua atau lebih komponen padat yang membentuk satu kisi kristal yang berbeda dan dihubungkan dengan adanya ikatan antar molekul seperti ikatan hydrogen dan *Van der Waals*. Metode kokristal memiliki berbagai keuntungan yaitu tidak akan mempengaruhi farmakologi dan hanya

mempengaruhi kelarutan, laju disolusi dan kompresibilitas (Zaini *et al.*, 2011).

Pembentukan Garam

Metode yang paling mudah dan paling umum untuk dilakukan adalah obat yang memiliki sifat asam atau basa diubah menjadi bentuk garamnya sehingga kelarutannya dan laju disolusinya dapat meningkat seperti aspirin, teofilin dan barbiturate (Patil and Sahoo, 2010).

Hidrotrofi

Hidrotrofi adalah proses pelarutan, dimana penambahan sejumlah besar zat terlarut kedua, zat hidrotomatik akan menghasilkan peningkatan kelarutan zat terlarut. Agen hidrotropik adalah garam organik ionik, terdiri dari garam logam alkali dari berbagai asam organik. Hidrotrofi menunjukkan peningkatan kelarutan dalam air karena adanya sejumlah besar aditif. Mekanisme yang meningkatkan kelarutan lebih erat kaitannya dengan kompleksasi yang melibatkan interaksi lemah antara zat hidrotrofik seperti natrium benzoat, natrium asetat, natrium alginat, urea, dengan obat (Sevlani *et al.*, 2012).

Solid Lipid Nanopartikel

Solid lipid nanopartikel (SLN) adalah sistem pembawa obat koloid yang seperti nanoemulsi, tetapi berbeda dalam sifat lipid dimana bagian lipid cair dari emulsi digantikan oleh lipid padat pada suhu

kamar seperti gliserida atau lilin dengan titik lebur yang tinggi. Pengembangan teknologi terhadap SLN sebagai teknologi partikel baru meningkat karena potensinya sebagai sistem pembawa alternatif bagi pembawa

koloid, seperti emulsi, liposom, mikroorganisme polimer dan nanopartikel, serta memiliki kemungkinan untuk digunakan pada berbagai rute pemberian (Yener *et al.*, 2007).

Tabel 1. Teknik yang Digunakan Meningkatkan Disolusi Berbagai Macam Obat

Teknik	Metode	Contoh	Referensi
Mikronisasi	Jet milling	Ibuprofen Cilostazol	(Vogt <i>et al.</i> , 2008)
Solid dispersi	Evaporasi solvent	Meloxicam Naproxen	(Blagden <i>et al.</i> , 2007)
		Celecoxib Ritonavir	(Gupta <i>et al.</i> , 2004) (Sinha <i>et al.</i> , 2010)
Nanosuspensi	Presipitasi	Naproxen	(Merisko-Liversidge <i>et al.</i> , 2003)
	Homogenisasi bertekanan tinggi	Spironolakton Budenoside Omeprazole	(Langguth <i>et al.</i> , 2005) (Jacobs and M ^u ller, 2002) (M ^o schwitzer, 2004)
Supercritical fluid	Supercritical antisolvent	Furosemide	(Zordi <i>et al.</i> , 2012)
Teknik Kriogenik	Freeze drying	Carbamazepine	(Johnston <i>et al.</i> , 2003)
Perubahan karakter kristal	Perubahan sifat polimorfisme	Kloramfenikol	(Sevlani <i>et al.</i> , 2012)
	Perubahan menjadi bentuk anhidrat	Teofilin	
	Perubahan menjadi bentuk dihidrat	Eritromisin	
	Kokristal	Carbamazepin	
Solid Lipid Nanoapartikel	Solvent emulsification-evaporation	Asam retinoat	(Hu <i>et al.</i> , 2004)
Perubahan sifat kimia	Pembentukan garam	Aspirin	(Patil dan Sahoo, 2010)

Simpulan

Kelarutan obat adalah salah satu tahap yang dapat mempengaruhi penyerapan obat yang diberikan secara oral karena akan mempengaruhi penyerapan obat di gastrointestinal. Berbagai teknik yang dijelaskan dapat digunakan secara kombinasi ataupun tidak untuk meningkatkan kelarutan obat. Pemilihan teknik peningkatan kelarutan yang tepat adalah kunci untuk memastikan tujuan dari formulasi seperti bioavailabilitas oral yang baik, mengurangi frekuensi pemberian dosis dan kepatuhan pasien yang lebih baik dengan biaya produksi yang rendah.

Daftar Pustaka

- C Jacobs and RH Müller. 2002. Production and characterization of a budesonide nanosuspension for pulmonary administration. *Pharmaceutical Research*. 19(2). 189–194.
- D Sharma, M Soni, S Kumar, and GD Gupta. 2009. Solubility enhancement—eminent role in poorly soluble drugs. *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2(2) : 220–224.
- D Zordi, M Moneghini, I Kikic, M Grassi, D R Castillo, E Solinas, and MB Bolger. 2012. Applications of supercritical fluids to enhance the dissolution behaviors of Furosemide by generation of microparticles and solid dispersions. *European Journal Pharmaceutical*. 81(1):131-141
- E Merisko-Liversidge, GG Liversidge, and ER Cooper. 2003. Nanosizing: a formulation approach for poorly-water-soluble compounds. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2: 113–120.
- H Leuenberger. 2002. Spray freeze-drying—the process of choice for low water soluble drugs. *Journal of Nanoparticle Research*. 4(1):11–119.
- Hu J., Johnston KP, Williams RO. 2003. Spray freezing into liquid (SFL) particle engineering technology to enhance dissolution of poorly water soluble drugs: organic solvent versus organic/aqueous co-solvent systems. *Eur J Pharm Sci*. 20: 295-303.
- Hu L., Tang X., Cui F. 2004. Solid lipid nanoparticles (SLNs) to improve oral bioavailability of poorly soluble drugs. *J Pharm Pharmacol* 56:1527-1535.
- J Moschwitz, G Achleitner, H Pomper, and RH Müller. 2004. Development of an intravenously injectable chemically stable aqueous omeprazole formulation using nanosuspension technology. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 58(3) : 615–619.
- KH Edward and D Li. 2008. *Drug Like Properties: Concept, Structure, Design and Methods, from ADME to Toxicity Optimization*. Elsevier. 1:56-65
- L Manna, M Banchero, D Sola, A Ferri, S Ronchetti, and S Sicardi. 2007. Impregnation of PVP microparticles with ketoprofen in the presence of supercritical CO₂. *Journal of Supercritical Fluids*. 42(3): 378–384.

- N Blagden, M de Matas, PT Gavan, and P York. 2007. Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates. *Advanced Drug Delivery Reviews*. 9(7): 617–630.
- M Vogt, K Kunath, and JB Dressman. 2008. Dissolution enhancement of fenofibrate by micronization, cogrinding and spray-drying: comparison with commercial preparations. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*. 68(2) : 283–288
- P Langguth, A Hanafy, D Frenzel *et al.*, 2005. Nanosuspension formulations for low-soluble drugs: pharmacokinetic evaluation using spironolactone as model compound. *Drug Development and Industrial Pharmacy*. 31(3):319–329.
- P Gupta, VK Kakumanu, and AK Bansal. 2004. Stability and solubility of celecoxib-PVP amorphous dispersions: a molecular perspective. *Pharmaceutical Research*. 21(10) : 1762–1769.
- Patil SV, dan Sahoo SK. 2010. Pharmaceutical Overview of Spherical Crystallization. *Der Pharmacia Letter*. 2(1) : 421-426.
- RH Muller, C Jacobs, and O Kayer, 2000. Nanosuspensions for the formulation of poorly soluble drugs. New York : Marcel Dekker.
- Rasenack N, Muller BW. 2004. Micron-size drug particles: common and novel micronization techniques. *Pharm Dev Technol* 9:1-13.
- SRK Yellela. 2010. Pharmaceutical technologies for enhancing oral bioavailability of poorly soluble drugs. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*. 2(2) : 28–36.
- S Sinha, M Ali, S Baboota, A Ahuja, A Kumar, and J Ali. 2010. Solid dispersion as an approach for bioavailability enhancement of poorly water-soluble drug ritonavir. *AAPS Pharm-SciTech*. 11(2): 518–527.
- Savjani KT, Gajjar AK, Savjani JK. 2012. Drug solubility: importance and enhancement techniques. *ISRN Pharm*. 1:1-10.
- Uner M, Yener G. 2007. Importance of solid lipid nanoparticles (SLN) in various administration routes and future perspectives. *Int Journal Nanomed*. 2:289-300.
- VR Vemula, V Lagishetty, and S Lingala, 2010. Solubility enhancement techniques. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 5(1): 41–51.
- Vieth M., Siegel MG, Higgs RE, Watson IA, Robertson DH, et al. 2004. Characteristic physical properties and structural fragments of marketed oral drugs. *Journal Medical Chem*. 47: 224-232.
- Wagh MP, and Patel J. S. 2010. Biopharmaceutical classification system: scientific basis for biowaiver extensions. *International Journal Pharmaceutical Science*. 2:12-19.
- Wang L, Cui F. D., Sunada H. 2006. Preparation and evaluation of solid dispersions of nitrendipine prepared with fine silica particles using the melt-mixing method. *Chem Pharm Bull* 54: 37-43.

Wenlock MC, Austin RP, Barton P, Davis AM, Leeson PD. 2003. A comparison of physiochemical property profiles of development and marketed oral drugs. J Med Chem 46: 1250-1256.