

REVIEW : TEKNIK PENINGKATAN KELARUTAN OBAT

Willybrordus Yoga P.A.P., Rini Hendriani
Fakultas Farmasi Universitas Padjadjaran
Jl. Raya Bandung Sumedang km 21 Jatinangor 45363
willybrordus1908@gmail.com

ABSTRAK

Kelarutan merupakan parameter penting bagi suatu obat dalam mencapai konsentrasi yang dibutuhkan untuk menghasilkan respon farmakologi. Banyak obat memiliki kelarutan yang buruk di dalam air, padahal obat harus berada dalam bentuk terlarut ketika akan diabsorpsi. Banyak teknik yang telah dikembangkan untuk peningkatan kelarutan obat meliputi modifikasi fisik, modifikasi kimia, ataupun teknik lain.

Kata kunci: Kelarutan, Peningkatan, Obat

ABSTRACT

Solubility is an important parameter in pharmaceutical. The solubility of drugs have a role to determine concentration to achieve the required pharmacological response. Any drugs to be absorbed must be in the form of solution. Many techniques have been developed to increase the solubility which include physical and chemical modification and other method.

Keywords : *Solubility, Increase, Drugs*

Pendahuluan

Kelarutan merupakan keadaan suatu senyawa baik padat, cair, ataupun gas yang terlarut dalam padatan, cairan, atau gas yang akan membentuk larutan homogen. Kelarutan tersebut bergantung pada pelarut yang digunakan serta suhu dan tekanan (Lachman, 1986). Di bidang farmasi, kelarutan memiliki peran penting dalam menentukan bentuk sediaan dan untuk menentukan konsentrasi yang dicapai pada sirkulasi sistemik untuk

menghasilkan respon farmakologi (Edward dan Li, 2008; Vemula et al., 2010). Obat yang memiliki kelarutan rendah dalam air sering membutuhkan dosis yang tinggi untuk mencapai konsentrasi terapeutik setelah pemberian oral. Umumnya obat yang bersifat asam lemah atau basa lemah memiliki kelarutan terhadap air yang buruk (Savjani et al., 2012).

Pada sepuluh tahun terakhir ini, jumlah obat yang memiliki kelarutannya

rendah semakin meningkat. Kelarutan obat ini berkorelasi dengan bioavailabilitas (Speiser, 1988). Umumnya obat dengan kelarutan rendah, memiliki permeabilitas yang baik sehingga sering digolongkan dalam kelas II menurut *Biopharmaceutics Classification System (BCS)*. Efek negatif dari obat yang memiliki kelarutan rendah yaitu penyerapan buruk, efektivitas obat akan berkurang, dan dosis yang dibutuhkan akan lebih tinggi (Yellela, 2010; Sharma et al., 2009; Kumar et al., 2011).

Dilakukan pendekatan baru untuk memudahkan dan meningkatkan kelarutan serta laju disolusi obat dengan berbagai cara berupa : perubahan bentuk fisik, perubahan bentuk kimia (Savjani et al., 2012), penambahan eksipien hidrofilik, hingga memodifikasi dan merubah struktur zat dengan dijadikan bentuk garamnya ataupun dijadikan bentuk kokristalnya (Setyawan dkk., 2013)

Dalam review ini akan dijabarkan beberapa penelitian tentang berbagai cara dalam meningkatkan kelarutan suatu obat.

Metode

Untuk review ini, digunakan sumber data primer dari internet dengan menggunakan mesin pencari/*search engine* secara *online* seperti Google, NCBI, Sciencedirect, Researchgate, Portalgaruda. Penelusuran lebih lanjut dilakukan secara manual berdasarkan pada daftar pustaka yang relevan sehingga didapatkan sumber pencarian lain seperti menggunakan *e-book* ataupun *e-journal*. Pustaka dipisahkan berdasarkan kualitas baik secara internasional ataupun secara nasional yang terakreditasi.

Hasil

Teknik untuk memperbaiki kelarutan suatu obat dapat dikategorikan ke dalam modifikasi fisik, modifikasi kimia, dan teknik lainnya (Savjani et al., 2012).

Tabel 1.1. Teknik Memperbaiki Kelarutan berdasarkan Modifikasi Fisik, Kimia, dan Teknik Lain

Teknik	Contoh
Modifikasi Fisik / <i>physical modification</i>	Pengecilan ukuran partikel (mikronisasi & nanosuspensi) Ko-kristal Solid disperse Teknik kriogenik
Modifikasi kimia / <i>chemical modification</i>	Pembentukan garam Penggunaan buffer Perubahan pH
Teknik lain	Penggunaan adjuvant (surfaktan) Penggunaan kosolven <i>Hydrotrophy</i> <i>Supercritical Fluid Process</i>

Tabel 1.2. Teknik dan Peningkatan Kelarutan Obat dengan Berbagai Metode

Teknik	Metode	Kelarutan	Referensi
Teknik lain (Penggunaan Surfaktan)	Kombinasi penambahan surfaktan Ryoto sugar ester dan kosolven propilen glikol dalam peningkatan kelarutan parasetamol	Meningkat	(Noviza dkk., 2015)
Modifikasi Fisika (Pembentukan	Pencampuran Kalsium Artovastatin dengan Koformer	Meningkat	(Gozali dkk., 2014)

KoKristal)	Isonikotinamid dengan metode <i>solvent drop grinding</i>		
Modifikasi Fisika (Pembentukan KoKristal)	Pencampuran Didanosin dengan koformer nikotinamid menggunakan metode <i>slurry</i> dan pencampuran Didanosin dengan menggunakan koformer L-arginin dengan metode <i>solvent</i> <i>evaporation</i>	Meningkat	(Alatas dkk., 2014)
Teknik lain (<i>Supercritical Fluid</i> <i>Process</i>)	Pembentukan kompleks inklusi Ketoprofen dengan β - Siklodekstrin dengan metode Karbondioksida Superkritis	Meningkat	(Indrawati dkk., 2013)
Metode Fisika (Ko- presipitasi)	Pembentukan komplek inklusi Ketoprofen dengan Hidroksipropil β -Siklodekstrin	Meningkat	(Widjaja dkk., 2014)
Modifikasi Fisika (Mikro-emulsi)	Pembentukan mikro-emulsi Lovastatin	Meningkat	(Qureshi et al., 2015)
Modifikasi Fisika (Dispersi padat)	Pembentukan dispersi padat Carvedilol dengan PVP K30	Meningkat	(Sharma dan Jain, 2010)
Modifikasi Fisika (Dispersi padat)	Pembentuka disperse padat Benfotiamin dengan PVP K30 dan HPMC E4	Meningkat	(Patel et al., 2012)

Pembahasan

Mikronisasi

Mikronisasi merupakan salah satu teknik konvensional untuk mengurangi

ukuran partikel. Mikronisasi dapat meningkatkan laju disolusi obat dengan meningkatkan luas permukaannya. Ukuran partikel berkurang maka luas permukaan

akan meningkat sehingga meningkatkan laju disolusinya. Umumnya mikronisasi tidak cocok untuk obat yang memiliki dosis tinggi karena tidak akan mengubah kejenuhan kelarutan obat tersebut (Blagden et al., 2007).

Nanosuspensi

Teknologi nanosuspensi merupakan teknik yang efisien untuk obat – obat yang bersifat hidrofobik. Nanosuspensi dapat digunakan untuk obat yang memiliki kelarutan yang buruk di dalam air ataupun minyak. Ukuran partikel padat yang terdistribusi biasanya kurang dari satu mikron dengan ukuran partikel rata – rata 200nm dan 600nm (Muller et al., 2000). Nanosuspensi dilakukan dengan membuat zat aktif menjadi nanokristal kemudian ditambahkan solven ataupun surfaktan. Nanosuspensi telah diaplikasikan untuk obat oral dan parenteral dan memiliki hasil yang baik.

Pembuatan nanosuspensi dapat dilakukan dengan cara homogenisasi dan penggilingan basah. Homogenisasi biasanya dilakukan untuk mengurangi ukuran partikel dalam skala industri dan

dapat menggunakan homogenizer konvensional, sonikator ataupun *high shear fluid processor*. Sediaan dibuat dalam bentuk suspensi kemudian dimasukkan kedalam katup dan ditekan dengan tekanan tinggi. Sehingga air akan menjadi gelembung dan akan keluar dari katup yang memiliki ukuran nanopartikel. Mekanisme ini dapat memecah partikel menjadi ukuran yang lebih kecil. Pada penggilingan basah, zat disemprotkan dengan pelarut organik yang mudah menguap kedalam larutan yang dipanaskan sehingga akan terbentuk endapan dengan adanya surfaktan (Patel et al., 2011).

Solid Dispersi

Solid dispersi / dispersi padat termasuk salah satu teknik dalam meningkatkan disolusi, absorpsi dan efek terapi suatu obat. Dispersi padat mengacu kepada produk solid yang minimal terdiri atas dua komponen yang berbeda, yang memiliki matriks hidrofilik dan hidrofobik. Untuk senyawa hidrofilik yang umum digunakan adalah *polyvinylpyrrolidone* (PVP), poli etilen glikol (PEG). Surfaktan seperti Tween-80 juga dapat digunakan dalam

dispersi padat (Savjani et al., 2012). Pada penelitian peningkatan kelarutan obat indometasin dengan menggunakan PEG4000 dan Gelucire 50/13 didapatkan hasil bahwa stuktur indometasin dengan PEG4000 akan menghasilkan bentuk seperti Kristal dan terjadi peningkatan disolusi (El-badry et al., 2009). Berbagai teknik dispersi padat digunakan untuk obat yang memiliki sifat hidrofobik dengan tujuan meningkatkan kelarutan yaitu :

- a. *Hot melt method* / metode panas leleh : penggunaan metode ini untuk mempersiapkan campuran eutektik yang sederhana. Sulfatiazol dan urea digunakan sebagai matriks yang dilelehkan kemudian didinginkan. Campuran obat dan pembawa hanya mengalami pemanasan dengan suhu tinggi selama satu menit sehingga obat termolabil dapat diproses (Sekiguchi dan Noboru, 1961).
- b. *Solvent evaporation method* : Obat dan pembawa dilarutkan dengan pelarut kemudian pelarut diuapkan

dibawah vakum sehingga akan menghasilkan padatan. Metode ini pertama kali dilakukan dengan menggunakan beta-karoten lipofilik dengan pvp (Tachibana dan Nakamura, 1965).

Teknik Kriogenik

Teknik kriogenik telah dikembangkan untuk meningkatkan kelarutan suatu obat dengan menciptakan partikel obat berbentuk amorf dengan struktur nanopartikel dan memiliki porositas yang tinggi dengan kondisi suhu yang sangat rendah. Sehingga terbentuk serbuk kering yang dapat diperoleh dari proses pengeringan seperti *freeze drying* (Leuenberger, 2002).

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 barbiturat (Patil dan Sahoo, 2010).

Pengaturan pH

Obat dapat ditingkatkan kelarutannya dalam air dengan adanya pengaturan pH. Penggunaan buffer yang sesuai kapasitas dan tolerabilitas pH sangat penting dalam pengaturan pH. Bila eksipien yang terlarut menyebabkan pH lingkungan lebih tinggi dibandingkan pKa obat asam lemah maka meningkatkan kelarutan obat tersebut (Jain et al., 2004).

Penambahan Surfaktan

Penggunaan surfaktan khususnya surfaktan non-ionik dapat meningkatkan kelarutan obat. Telah dilakukan penelitian terhadap enrofloksasin dengan menggunakan surfaktan dan kelarutannya meningkat hingga 26 kali (Seedher dan Agarwal, 2009).

Hidrotropi

Hidrotropi merupakan proses pelarutan dengan penambahan sejumlah besar zat terlarut lain untuk meningkatkan kelarutan zat terlarut yang diinginkan di dalam air. Senyawa yang bertindak sebagai agen hidrotropi merupakan senyawa ion garam organik, senyawa asam/basa. Senyawa hidrotropi umumnya senyawa ion garam organik, dengan adanya

penambahan senyawa asam akan meningkatkan kelarutan senyawa yang kurang larut dalam air, proses ini disebut *salting in* sedangkan zat yang menurunkan kelarutan disebut *salting out*. Beberapa garam dengan jumlah kation dan anion yang besar memiliki kelarutan yang tinggi dalam larutan berair. Klasifikasi senyawa hidrotrop berdasarkan struktur molekul sangat sulit, karena banyak variasi senyawa yang memiliki sifat ini seperti etanol, alcohol aromatik, alkaloid (kafein dan nikotin) dan surfaktan ionik seperti SDS (Sodium dodecyl sulphate) (Patil dan Sahoo, 2010).

Supercritical Fluid Process / Fluida Superkritis

Fluida superkritis yaitu ketika suatu zat berada pada suhu dan tekanan yang berada di atas titik termodinamika. Teknik Fluida superkritis ini dapat diterapkan untuk meningkatkan kelarutan obat. Dalam penelitian ini, disperse padat karbamazepin dengan PEG4000 di dalam aseton di sebuah bejana. Kemudian ditambahkan CO₂ superkritis sehingga didapatkan partikel bebas pelarut. Penggunaan gas

karbon dioksida ini memiliki keuntungan karena suhunya rendah dan tekanan yang membuat dapat menarik obat – obat yang memiliki sifat termolabil, selain itu gas karbon dioksida tidak toksik dan murah (Sareen et al., 2012; Dohrn et al., 2007).

Ko-kristal

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 dkk., 2011). Dilakukan penelitian kokristal dengan menggunakan artovastatin dengan isonikotinamid dan memiliki hasil peningkatan kelarutan sebesar 85.53% selain itu dengan dibentuk kokristal terjadi peningkatan disolusi sebesar 3.28% (Gozali, 2014).

Simpulan

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) agar mencapai tujuan formulasi yang lebih baik, bioavailabilitas obat yang lebih, mampu untuk mengurangi dosis bahkan mengurangi biaya produksi.

Ucapan Terima Kasih

Dalam menyelesaikan review ini, penulis menyadari banyak pihak yang telah membantu. Penulis ingin mengucapkan terima kasih kepada Bapak Rizky Abdullah selaku dosen metodologi dan penelitian, dan kepada teman-teman Farmasi UNPAD 2013 yang telah membantu.

Daftar Pustaka

- Alatas F, Soewandhi SN, Sasongko L. Kelarutan dan Stabilitas Kimia Kompleks Didanosin Dengan Nikotinamid Atau L-Arginin. *J Sains Mater Indones*. 2014;15(2):94–102.
- Blagden, N., M. de Matas, P.T. Gavan, dan P.York. *Crystal Engineering of Pharmaceutical Ingredient to Improve Solubility and*

- Dissolution Rates. *Elsevier*, 2007;59:617-630.
- Dohrn R., Bertakis E., Behrend O., Voutsas E., Tassios D. Melting Point Depression by Using Supercritical CO₂ for A Novel Melt Dispersion Micronization Process. *J Mol Liq*, 2007;131:53-59.
- Edward K.H. dan D.Li. "Solubility" in Drug Like Properties : Concept, Structure, Design, and Methods, from ADME to Toxicity Optimization. *Elsevier*.2008;56
- El-badry Mahmoud, Gihan Fetih, Mohamed Fathy. Improvement of Solubility and Dissolution Rate of Indomethacin by Solid Dispersions in Gelucire 50/13 and PEG4000. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2009;17(3):217-225.
- Gozali Dolih, Husein H.Bahti, Sundani N.Soewandhi, dan Marline Abdassah. Pembentukan Kokristal Antara Kalium Atorvastatin dengan Isonikotinamid dan Karakterisasinya. *Jurnal Sains Materi Indonesia*, 2014;15(2):103-110.
- Indrawati S, Rohmah N, Rahmawati Y. Penggunaan Karbondioksida Superkritis dalam Pembentukan Kompleks Inklusi. *J Tek POMITS*. 2013;2(1):1-3.
- Jain A, Ran Y, Yalkowsky SH. Effect of pH-sodium lauryl sulfate combination on solubilization of PG-300995 (an Anti-HIV agent): A technical note. *AAPS PharmSciTech*. 2004;5(3):65-67.
- Kumar A., S. K. Sahoo, K. Padhee, P. S. Kochar, A. Sathapathy, and N. Pathak. Review on Solubility Enhancement Techniques for Hydrophobic Drugs. *Pharmacie Globale*.2011;3(3): 001-007.
- Lachman L., H.Lieberman dan J.N. Kanig. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy* Edisi ke-3. Amerika Serikat : Lea & Febiger.1986.
- Leuenberger H. Spray Freeze Drying – The Process of Choice for Low Water Soluble Drugs? *Journal of Nanoparticle Research*. 2002;4(1):111-119.
- Muller RH, Jacobs C, Kayser O. Nanosuspensions for the formulation of poorly soluble drugs. *Pharmaceutical Emulsions and Suspensions*. 2000;105:383-407.
- Noviza D, Febriyanti N, Umar S. Solubilisasi Parasetamol dengan Ryoto ® Sugar Ester dan Propilen Glikol. *J Sains Farm Klin*. 2015;01(02):132-9.
- Patel SM, Patel RP, Prajapati BG. Solubility enhancement of benfotiamine, a lipid derivative of thiamine by solid dispersion technique. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*. 2012;4:104-S105.
- Patel, Vishal R., and Y. K. Agrawal. Nanosuspension: An Approach to Enhance Solubility of Drugs. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research* . 2011;2(2): 81-87.
- Patil S.V, dan Sahoo S.K. Pharmaceutical Overview of Spherical Crystallization. *Der Pharmacia Letter*. 2010;2(1):421-426.
- Qureshi MJ, Mallikarjun C, Kian WG. Enhancement Of Solubility And Therapeutic Potential Of Poorly Soluble Lovastatin By SMEDDS Formulation Adsorbed On Directly Compressed Spray Dried Magnesium Aluminometasilicate Liquid Loadable Tablets: A Study In Diet Induced Hyperlipidemic Rabbits. *Asian J Pharm Sci* . ; 2015;10(1):40-56.
- Sareen S, Mathew G, Joseph L. Improvement In Solubility Of Poor Water-Soluble Drugs By Solid Dispersion. *International Journal of Pharmaceutical Investigation*. 2012;2(1):12-17.
- Savjani Ketan T., Anuradha K. Gajjar, dan Jignasa K. Savjani. "Drug

- Solubility: Importance and Enhancement Techniques.” *ISRN Pharmaceutics*. 2012;(2012): 195727.
- Seedher N, Agarwal P. Various Solvent Systems for Solubility Enhancement of Enrofloxacin. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2009;71(1):82-87.
- Sekiguchi Keiji, dan Noboru Obi. Studies on Absorption of Eutectic Mixture.I. A Comparison of The Behavior of Eutectic Mixture of Sulfathiazole and that of Ordinary Sulfathiazole in Man. *Chem Pharm Bull*. 1961;9:866-872.
- Setyawan Dwi, Retno Sari, Helmy Yusuf, Riesta Primaharinastiti. Preparation and Characterization of Artesunate-Nicotinamide Cocrystal by Solvent Evaporation and Slurry Method. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Researc*. 2013;7(1):62-65.
- Sharma A, Jain CP. Preparation and characterization of solid dispersions of carvedilol with PVP K30. *Research in Pharmaceutical Sciences*. 2010;5(1):49-56.
- Sharma D., M. Soni, S. Kumar, and G. D. Gupta, “Solubility Enhancement—Eminent Role in Poorly Soluble Drugs,” *Research Journal of Pharmacy and Technology*. 2009;2(2):220–224.
- Speiser, PP. Poorly soluble drugs: a challenge in drug delivery. In Müller RH, Benita S, Böhm B (eds). Emulsions and nanosuspensions for the formulation of poorly soluble drugs. Medpharm Stuttgart: Scientific Publishers, pp. 15–28. 1998.
- Tachibana T, Nakamura A,. A Method Of Preparing An Aqueous Colloidal Dispersion of Organic Materials by Using Water-Soluble Polymers: Dispersion of Beta-Carotene by Polyvinylpyrrolidone. *Kolloid-Z. Polym*. 1965;203(2):130-133.
- Vemula V.R., V.Lagishetty, dan S.Lingala. Solubility Enhancement Techniques. *International Journal of Pharmaceutical Science Review and Research*. 2010;5(1):41 – 51.
- Widjaja B, Radjaram A, Utami HW. Studi Kelarutan Dan Disolusi Kompleks Inklusi Ketoprofen-Hidroksipropil β -Siklodekstrin (Dibuat Dengan Metode Kopresipitasi). *J Farm dan Ilmu Kefarmasian Indonesia*. 2014;1(1):31–3.
- Yellela, S.R.K. Pharmaceutical Technologies for Enhancing Oral Bioavailability of Poorly Soluble Drugs. *Journal of Bioequivalence & Bioavailability*. 2010;2(2):28-36.
- Zaini E., A.Halim, S.N.Soewandhi dan D.Setiawan. "Peningkatan Laju Pelarutan Trimetoprim Melalui Metode Ko-Kristalisasi Dengan Nikotinamida." *Jurnal Farmasi Indonesia*, 2011;5(4); 205 -212.