



Pembentukan Sistem Dispersi Padat Amorf Azitromisin Dihidrat dengan Hiksopropil Metilselulosa (HPMC)

{Preparation of amorphous solid dispersion of azithromycin dihydrate with hydroxypropyl methylcellulose (HPMC)}

Erizal Zaini^{1*}, Netty Novitasari² & Maria Dona Octavia²

¹Fakultas Farmasi Universitas Andalas

²Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi (STIFARM) Padang

Keywords:
Azithromycin dihydrate;
hydroxypropyl methylcellulose;
amorphous solid dispersion; dissolution rate.

Kata kunci:
azitromisin dihidrat;
hidroksipropil metilselulosa;
dispersi padat amorf; laju disolusi.

ABSTRACT: The aim of present study is to develop solid dispersion system of azithromycin dihydrate with hydroxypropyl methylcellulose E5 LV (HPMC) for improving the dissolution rate of azithromycin dihydrate. Amorphous solid dispersions were prepared by solvent method at 1:1; 1:2 and 2:1 (w/w) drug to polymer ratios. Solid state properties of amorphous solid dispersion were evaluated by X-ray powder diffraction (XRPD), scanning electron microscopy and spectroscopy FT-IR. Furthermore, the dissolution rate profile was investigated by type II USP dissolution apparatus. Based on X-ray powder diffractometry analysis, azithromycin dihydrate was transformed partially from the crystalline phase to the amorphous state as confirmed by significant reduction of the crystalline peaks intensity. FT-IR spectroscopy analysis revealed the absence of chemical interaction between azithromycin dihydrate and HPMC. The dissolution rate of azithromycin dihydrate from amorphous solid dispersion was substantially higher than azithromycin dihydrate intact and its physical mixture. The dissolution rate of azithromycin dihydrate increased with an increasing drug to polymer ratio.

ABSTRAK: Tujuan penelitian ini untuk mengembangkan sistem dispersi padat azitromisin dihidrat dengan pembawa hidroksipropil metilselulosa E5 LV agar laju disolusi azitromisin dihidrat meningkat. Dispersi padat amorf dibuat dengan metode pelarutan pada perbandingan obat : polimer 1:1; 1:2 and 2:1. Sifat padatan dispersi padat amorf dievaluasi dengan analisa difraksi sinar-X, mikroskopik SEM dan spektroskopi FT-IR. Lebih lanjut, profil laju disolusi dilakukan dengan alat uji disolusi tipe II USP. Menurut analisa difraksi sinar-X, azitromisin dihidrat mengalami transformasi sebagian dari fase kristalin ke fase amorf, yang diindikasikan dengan penurunan secara signifikan puncak-puncak difraksi pada difraktogram. Analisis spektroskopi FT-IR membuktikan tidak terjadi interaksi secara kimiawi antara obat dan pembawa. 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.

PENDAHULUAN

Azitromisin merupakan senyawa antibiotik turunan makrolida dan salah satu senyawa antibiotik yang paling populer digunakan di dunia. Senyawa antibiotik diberikan secara oral untuk

mengobati infeksi pada bronkus, infeksi kulit dan peradangan pada tonsil. Namun azitromisin memiliki kelarutan yang rendah dalam air, sehingga absorpsinya setelah pemberian oral sangat rendah, yang akan mempengaruhi efektivitas terapetiknya. Berdasarkan sistem klasifikasi biofarmasetika,

*Corresponding Author: Erizal Zaini (Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Kampus Limau Manis, Kec. Pauh, Kota Padang, Sumbar 21563). email: erizal@ffarmasi.unand.ac.id

Article History:

Received: 01 May 2017

Published: 21 May 2017

Accepted: 08 May 2017

Available online: 30 May 2017

obat ini masuk kategori kelas II, yaitu obat dengan kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi. Proses absorpsi obat ini dalam saluran cerna akan dibatasi oleh tahap disolusi. Peningkatan laju disolusi obat kelas ini akan secara bermakna meningkatkan ketersediaan hayati dalam plasma [1,2].

Beberapa teknik telah dilakukan untuk memperbaiki kelarutan dan laju disolusi senyawa obat yang sukar larut dalam air, diantaranya, pengurangan ukuran partikel (*miconization*), pembentukan fase multikomponen kristal dan desain sistem dispersi padat [3,4,5]. Secara umum sistem dispersi padat merupakan, dispersi senyawa aktif farmasi dalam bentuk molekular, fase amorf atau partikel halus dalam pembawa inert yang berada dalam keadaan padat. Polimer hidrofilik lazim digunakan sebagai pembawa dalam sistem dispersi padat antara lain; PVP K-30, PEG 3000 dan 6000 serta polimer turunan selulosa (HPC dan HPMC) [6,7].

Tujuan dari penelitian ini, adalah mendesain pembentukan sistem dispersi padat azitromisin dihidrat dengan polimer hidroksipropil metilselulosa dengan metode pelarutan. Perbandingan obat dengan polimer dibuat 1:2; 1:1 dan 2:1. Serbuk sistem dispersi padat dikarakterisasi sifat padatannya dengan analisa difraksi sinar-X serbuk, mikroskopik dengan *Scanning Electron Microscope* (SEM) dan spektroskopi FT-IR. Peningkatan laju disolusi azitromisin dihidrat dari sistem dispersi padat dievaluasi dengan penentuan profil laju disolusi dalam medium disolusi.

METODE PENELITIAN

Bahan

Azitromisin dihidrat diperoleh dari Baoji Guakang Bio-Technology Co.Ltd, China. Hidroksipropil metilselulosa (HPMC E5LV) diperoleh dari Wuhan Senwayer Century Chemical Co.Ltd., China. Etanol 96% diperoleh

dari PT.Bratachem. Asam klorida dan metanol diperoleh dari Merck, Germany.

Pembuatan sistem dispersi padat

Sistem dispersi padat azitromisin dan HPMC dengan perbandingan 1:2; 1:1 dan 2:1 b/b dibuat dengan metode pelarutan. Azitromisin dan polimer dilarutkan dalam etanol 96 % dengan bantuan pengaduk magnetik. Kemudian larutan diuapkan dalam oven vakum pada suhu 40-50 °C sampai kering dan massa yang terbentuk digerus dan dilewatkan melalui ayakan mesh 70. Dan disimpan dalam desikator. Sebagai pembanding juga dibuat campuran fisika azitromisin dan HPMC pada perbandingan 1:1, dengan pencampuran ringan menggunakan spatula.

Analisis difraksi sinar-X serbuk

Perubahan sifat padatan sistem dispersi padat diamati dengan analisa difraksi sinar-X serbuk, dengan menggunakan difraktometer sinar-X (X'Pert XRD Powder type PW 30/40 PANalytical, The Netherlands). Serbuk sistem dispersi padat, azitromisin dan campuran fisika diletakkan dalam sampel holder serta diratakan untuk mencegah orientasi partikel serbuk. Analisis dilakukan pada sudut difraksi 2θ 5-50°. Kondisi pengukuran sebagai berikut; logam target Cu, K α filter, voltase 45 kV dan arus 40 mA.

Analisis morfologi partikel dengan *Scanning Electron Microscope* (SEM)

Pengamatan morfologi partikel dilakukan dengan alat SEM (HITACHI type S-3400N, Japan). Serbuk disalut dengan lapisan tipis gold palladium pada kondisi vakum. Kemudian sampel serbuk discan dan mikrofoto diambil dengan alat SEM pada perbesaran yang tepat.

Analisis spektroskopi FT-IR

Spektrum inframerah azitromisin, sistem

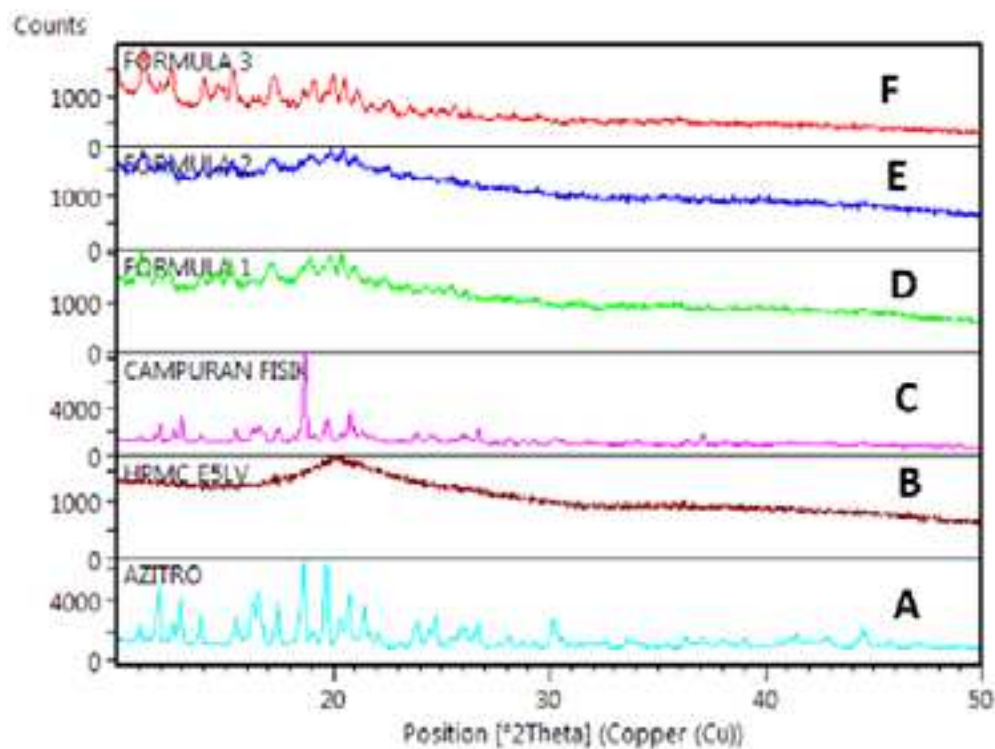
dispersi padat dan campuran fisika diperoleh dengan alat Spektrofotometer FT-IR (Thermo Scientific, USA). Sample didispersikan dalam serbuk kalium bromida dan dikompresi menjadi pellet. Spektrum sampel direkam pada bilangan gelombang 400-4000 cm^{-1} .

Profil laju disolusi

Penentuan profil laju disolusi azitromisin dilakukan dengan menggunakan alat disolusi USP tipe II (Copley, Scientific Type NE4-COPD, UK). Medium yang digunakan larutan 0,1 N asam klorida sebanyak 900 mL. Kecepatan pengadukan diatur pada 75 putaran per menit. Suhu medium disolusi dipertahankan pada $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Sampel yang setara dengan 250 mg azitromisin dihidrat dimasukkan dalam labu disolusi. Kadar azitromisin yang terlarut pada menit ke 5, 10, 15, 30, 45, dan 60 ditentukan secara spektrofotometri UV-Vis pada panjang gelombang serapan maksimum 208,4 nm. Pengujian dilakukan sebanyak tiga kali pengulangan.

HASIL DAN DISKUSI

Senyawa obat yang sukar larut dalam air seringkali mengalami masalah absorpsi dalam medium saluran cerna. Hampir 40 % lebih senyawa aktif obat memiliki sifat kelarutan yang rendah dalam air dan lebih kurang 80-90 % kandidat bahan aktif obat baik yang berasal dari alam maupun sintetis yang sedang dalam tahap riset dan pengembangan di industri farmasi juga mengalami permasalahan kelarutan dalam air yang rendah [8,9]. Kelarutan dan laju disolusi senyawa obat padat akan mempengaruhi proses absorpsi dalam medium saluran cerna dan pada akhirnya akan menyebabkan ketersediaan hayati molekul obat dalam sirkulasi sistemik akan menurun. Beberapa pendekatan dapat dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi diantaranya dengan modifikasi sifat padatan senyawa obat padat dengan teknik sistem dispersi padat. Pada sistem dispersi padat fase kristalin obat akan dirubah menjadi



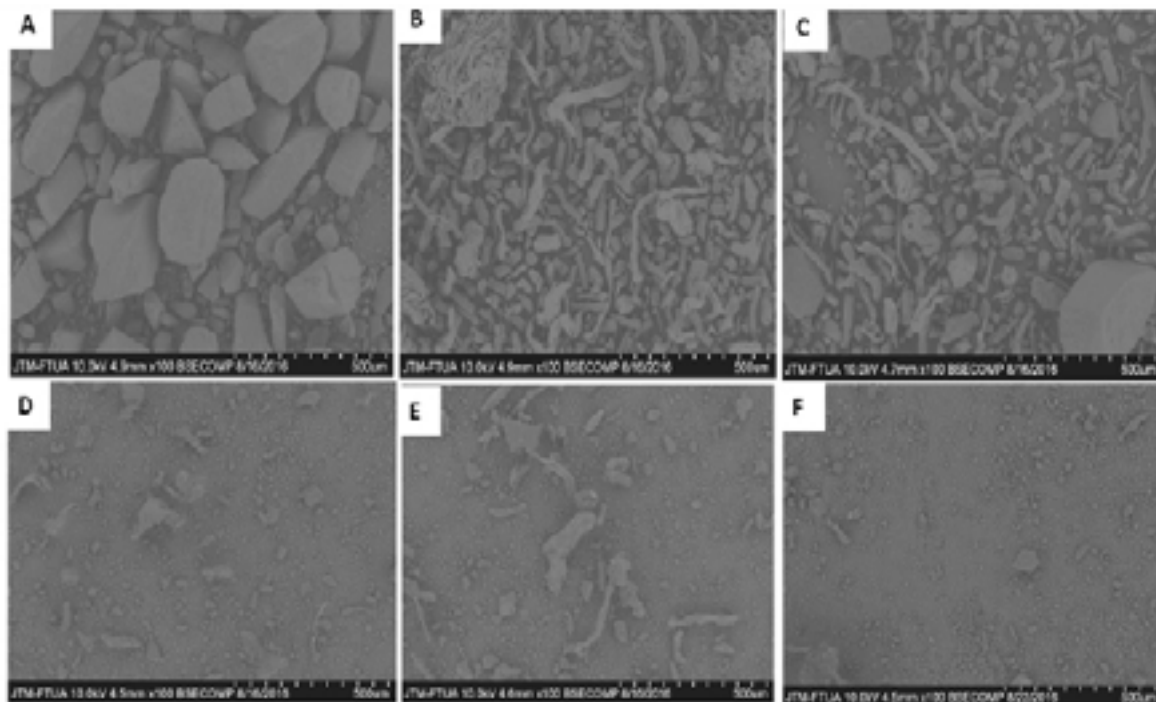
Gambar 1. Difraktogram sinar-X serbuk A) azitromisin dihidrat murni, B) HPMC E5LV, C) campuran fisika, D) dispersi padat 1:1, E) dispersi padat 1:2 dan F) dispersi padat 2:1.

fase amorf atau amorf sebagian. Fase amorf suatu senyawa padat merupakan bentuk yang kaya energi (*high energetic forms*), yang memiliki kelarutan dan laju disolusi yang lebih tinggi dari fase kristalinya [5,6].

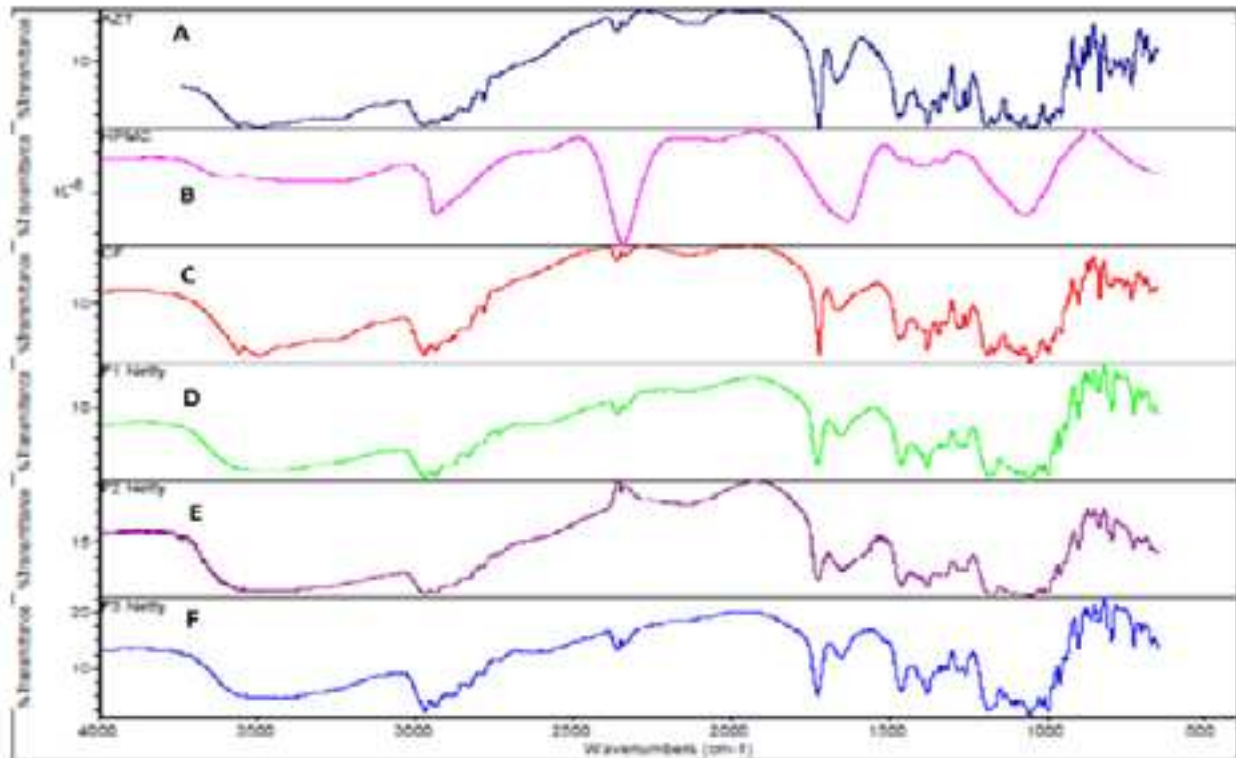
Difraktogram sinar-X azitromisin dihidrat murni, campuran fisika dan sistem dispersi padat dengan HPMC ditampilkan pada Gambar 1. Keberadaan sejumlah puncak-puncak difraksi yang khas pada 2θ : $16,58^\circ$; $18,70^\circ$; $19,73^\circ$; dan $20,77^\circ$ menunjukkan azitromisin dihidrat merupakan fase padat yang bersifat sangat kristalin. Difraktogram polimer HPMC menunjukkan pola halo amorf yang khas untuk padatan polimerik dan tidak puncak-puncak difraksi yang khas dan tajam. Pada difraktogram campuran fisika azitromisin dihidrat dan HPMC 1:1, masih terlihat jelas puncak-puncak difraksi khas dari azitromisin dihidrat, meskipun dengan intensitas yang lebih rendah. Pola difraktogram sistem dispersi padat azitromisin dihidrat-HPMC, terlihat dengan jelas

penurunan intensitas puncak-puncak difraksi dari azitromisin dihidrat secara signifikan. Semakin banyak perbandingan jumlah polimer hidrofilik HPMC, maka penurunan derajat kristalinitas fase kristalin azitromisin dihidrat juga semakin besar. Hasil analisa difraksi sinar-X serbuk menunjukkan senyawa obat padat azitromisin dihidrat terdispersi secara homogen dalam bentuk fase amorf pada pembawa inert polimer HPMC. Pada fase amorf, molekul-molekul senyawa obat tersusun secara acak dalam kisi kisi kristalin, dan ikatan kisi-kisi kristal lemah. Oleh karenanya, fase amorf memiliki kelarutan dan laju disolusi yang lebih tinggi dibandingkan fase kristalin [10].

Analisa mikroskopik dengan *Scanning Electron Microscope* untuk melihat morfologi dan ukuran partikel sistem dispersi padat disajikan pada Gambar 2. Serbuk azitromisin dihidrat murni terlihat berupa padatan kristal balok dengan permukaan bersih. Sedangkan polimer HPMC berupa partikel dengan habit seperti serat-serat



Gambar 2. Mikrofoto SEM serbuk: A) azitromisin dihidrat murni, B) HPMC E5LV, C) campuran fisika, D) dispersi padat 1:1, E) dispersi padat 1:2 dan F) dispersi padat 2:1. Perbesaran foto 100 x.



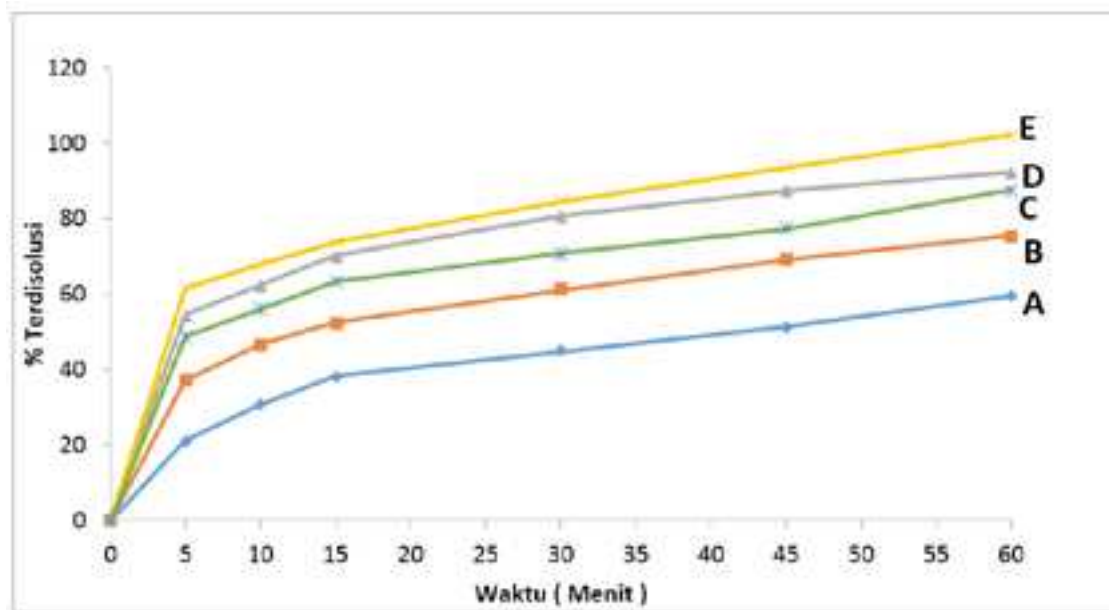
Gambar 3. Spektrum FT-IR: A) azitromisin dihidrat murni, B) HPMC E5LV, C) campuran fisika, D) dispersi padat 1:1, E) dispersi padat 1:2 dan F) dispersi padat 2:1.

yang memanjang dengan distribusi ukuran partikel yang seragam. Mikrofoto SEM serbuk campuran fisika merupakan gabungan habit kristal azitromisin dihidrat dan HPMC, sehingga secara jelas masih bisa dibedakan masing-masingnya. Mikrofoto SEM sistem dispersi padat (Gambar 2D-F), menunjukkan penurunan distribusi ukuran partikel serbuk secara bermakna, habit kristal senyawa azitromisin tidak bisa lagi dibedakan dari polimer HPMC. Secara umum partikel fase kristalin azitromisin dihidrat terdispersi secara homogen dalam pembawa polimerik HPMC.

Analisa spektroskopi FT-IR merupakan teknik yang handal untuk mendeteksi adanya interaksi antara senyawa obat dengan pembawa pada sistem dispersi padat. Adanya puncak transmitan yang baru atau terjadi pergeseran posisi puncak transmitan pada bilangan gelombang tertentu, seringkali mengindikasikan adanya interaksi seperti ikatan hidrogen [11]. Gambar

3 menampilkan spektrum FT-IR azitromisin dihidrat, HPMC, campuran fisika dan sistem dispersi padat. Spektrum azitromisin dihidrat murni menunjukkan pola transmitan yang khas yaitu, regangan gugus fungsi C=O pada bilangan gelombang $1720,58 \text{ cm}^{-1}$, regangan asimetrik gugus fungsi C-O-C pada bilangan gelombang $1378,88 \text{ cm}^{-1}$; dan regangan simetrik gugus fungsi C-O-C $1343,95 \text{ cm}^{-1}$ [1]. Spektrum FT-IR campuran fisika dan sistem dispersi padat memiliki pola yang sama, hanya merupakan superimposisi dari kedua transmitan senyawa azitromisin dan HPMC. Pola spektrum pada daerah sidik jari (finger print) juga identik. Hal ini membeuktikan tidak terjadi interaksi secara kimiawi antara senyawa azitromisin dihidrat dan polimer HPMC [12].

Profil disolusi serbuk azitromisin dihidrat murni, campuran fisika dan serbuk sistem dispersi padat ditampilkan pada Gambar 4. Studi laju disolusi dilakukan pada medium larutan asam



Gambar 4. Profil laju disolusi serbuk A) azitromisin murni, B) campuran fisika, C) dispersi padat 2 : 1, D) dispersi padat 1:1 dan E) dispersi padat 1:2.

klorida 0,1 N dan suhu dipertahankan pada $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$. Berdasarkan hasil profil laju disolusi, sistem dispersi padat azitromisin dihidrat-HPMC pada berbagai perbandingan polimer menunjukkan laju disolusi yang lebih tinggi secara bermakna dibandingkan azitromisin murni dan campuran fisika. Azitromisin dihidrat murni pada menit ke 60 hanya terdisolusi 59,38 %, sedangkan campuran fisika pada menit ke 60 telah terdisolusi 75,33 %. Sistem dispersi padat azitromisin-HPMC (perbandingan 2:1; 1:1; dan 1:2) pada menit ke 60 secara berturut turut terdisolusi 87,53; 92,20 dan 102,12 %. Laju disolusi campuran fisika lebih tinggi dari azitromisin dihidrat murni disebabkan oleh adanya efek solubilisasi polimer hidrofilik HPMC dalam medium yang dapat meningkatkan daya keterbasahan azitromisin dihidrat. Pada sistem dispersi padat azitromisin dihidrat dalam polimer HPMC, zat aktif terdispersi secara homogen dalam ukuran partikel yang halus dan bentuk amorf. Fenomena ini yang sangat berkontribusi terhadap peningkatan laju disolusi azitromisin dihidrat dalam sistem dispersi padat. Hasil

penelitian ini konsisten dengan beberapa studi sebelumnya bahwa desain dan formulasi sistem dispersi padat secara signifikan meningkatkan laju disolusi dan kelarutan [5,13,14]. mekanisme yang terlibat dalam peningkatan laju disolusi senyawa obat yang sukar larut air dari sistem dispersi padat adalah melalui pengurangan ukuran partikel senyawa aktif obat, penurunan derajat kristalinitas (pembentukan fase amorf dan amorf sebagian) dan peningkatan daya keterbasahan senyawa obat yang bersifat hidrofobik [6,7,10].

KESIMPULAN

Dari Hasil penelitian dapat disimpulkan bahwa, 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.

DAFTAR PUSTAKA

1. Adeli, E., & Mortazavi, S. A. (2014). Design, formulation and evaluation of Azithromycin binary solid dispersions using Kolliphor series for the solubility and in vitro dissolution rate enhancement. *Journal of Pharmaceutical Investigation*, 44(2), 119-131.
2. Adeli, E. (2014). A comparative evaluation between utilizing SAS supercritical fluid technique and solvent evaporation method in preparation of Azithromycin solid dispersions for dissolution rate enhancement. *The Journal of Supercritical Fluids*, 87, 9-21.
3. Vogt, M., Kunath, K., & Dressman, J. B. (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.
4. Dwichandra Putra, O., Yonemochi, E., & Uekusa, H. (2016). Isostructural Multicomponent Gliclazide Crystals with Improved Solubility. *Crystal Growth & Design*, 16(11), 6568-6573.
5. Fitriani, L., Haqi, A., & Zaini, E. (2016). Preparation and characterization of solid dispersion freeze-dried efavirenz polyvinylpyrrolidone K-30. *Journal of Advanced Pharmaceutical Technology & Research*, 7(3), 105.
6. Chiou, W. L., & Riegelman, S. (1971). Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *Journal of pharmaceutical sciences*, 60(9), 1281-1302.
7. Serajuddin, A. (1999). Solid dispersion of poorly water-soluble drugs: Early promises, subsequent problems, and recent breakthroughs. *Journal of pharmaceutical sciences*, 88(10), 1058-1066.
8. Lipinski, C. A. (2000). Drug-like properties and the causes of poor solubility and poor permeability. *Journal of pharmacological and toxicological methods*, 44(1), 235-249.
9. Kalepu, S., & Nekkanti, V. (2015). Insoluble drug delivery strategies: review of recent advances and business prospects. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 5(5), 442-453.
10. Leuner, C., & Dressman, J. (2000). Improving drug solubility for oral delivery using solid dispersions. *European journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 50(1), 47-60.
11. Wu, K. E., Li, J., Wang, W., & Winstead, D. A. (2009). Formation and characterization of solid dispersions of piroxicam and polyvinylpyrrolidone using spray drying and precipitation with compressed antisolvent. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 98(7), 2422-2431.
12. Yadav, P. S., Kumar, V., Singh, U. P., Bhat, H. R., & Mazumder, B. (2013). Physicochemical characterization and in vitro dissolution studies of solid dispersions of ketoprofen with PVP K30 and d-mannitol. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 21(1), 77-84.
13. El-Badry, M. (2011). Physicochemical characterization and dissolution properties of meloxicam-gelucire 50/13 binary systems. *Scientia Pharmaceutica*, 79(2), 375-386.
14. Jung, J. Y., Yoo, S. D., Lee, S. H., Kim, K. H., Yoon, D. S., & Lee, K. H. (1999). Enhanced solubility and dissolution rate of itraconazole by a solid dispersion technique. *International Journal of Pharmaceutics*, 187(2), 209-218.