

Pembentukan larutan padat-padat tretinoin-PEG 6000 dalam upaya meningkatkan laju disolusi tretinoin

The formation of tretinoin-PEG 6000 solid-solid solution to increase the dissolution rate of tretinoin

Christina Avanti

Fakultas Farmasi Universitas Surabaya, Surabaya

Abstrak

Pembentukan larutan padat-padat dari tretinoin yang tidak larut air dalam pembawa PEG yang larut cepat dalam air, diharapkan akan meningkatkan kelarutan dan laju disolusinya. Penelitian ini bertujuan untuk mendapatkan profil disolusi dan sifat fisis dispersi solida tretinoin-PEG yang dibuat dengan metode pelarutan-peleburan, mendapatkan komposisi tretinoin-PEG yang menghasilkan dispersi solida dengan laju disolusi optimal serta mendapatkan komposisi tretinoin-PEG yang menghasilkan larutan padat-padat interstitial.

Dispersi solida dibuat dengan metode kombinasi pelarutan dan peleburan pada suhu rendah. Karakteristik fisik dispersi solida yang terbentuk diamati menggunakan difraktometer sinar X. Untuk mendapatkan informasi tentang kelarutan dan laju disolusi tretinoin diuji laju disolusi tretinoin dalam media disolusi buffer fosfat. Difraktogram sinar-X dispersi solida (DS) tretinoin-PEG pada semua perbandingan menunjukkan bahwa tretinoin telah terdispersi secara molekuler dalam kristal PEG pada semua perbandingan. Metode pelarutan-peleburan pada pembuatan dispersi solida tretinoin-PEG dapat membentuk larutan padat-padat interstitial. Harga efisiensi disolusi (ED) membuktikan bahwa dispersi molekuler tretinoin-PEG dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi tretinoin. Sehingga disimpulkan bahwa dibandingkan dengan Tretinoin dan campuran fisisnya, dispersi solida tretinoin-PEG memiliki laju disolusi lebih besar, dan laju disolusi optimal dicapai oleh komposisi 1 = 100 dengan harga ED = 74.

Kata kunci : Tretinoin, PEG, Dispersi Solida, Laju Disolusi

Abstract

The formation of solid-solid dispersion of tretinoin which is insoluble in water into water soluble carrier PEG, might accelerate solubility and dissolution rate. The objectives of this study were to obtain dissolution profile and physical properties of Tretinoin-PEG solid dispersion which was prepared by solvent-fusion method, to obtain the composition of Tretinoin and PEG in which produce solid dispersion with optimum dissolution rate and to obtain the composition of Tretinoin-PEG, which produce an interstitial solid-solid solution. Solvent-fusion method at low temperature was chosen to prepare the solid dispersion system. The physical state of formed solid dispersion was determined by X-Ray diffractometer. To unveil the information about the solubility and dissolution rate of tretinoin, a test toward the dissolution rate of tretinoin was performed into the dissolution medium phosphate buffer. The X-Ray diffractogram of tretinoin-PEG solid dispersion in all composition indicated that tretinoin has formed a molecular dispersion in the PEG crystals in all composition. In solid dispersion was obtained by solvent-fusion method in molecular or in solid-solid solution. Dissolution efficiency (DE) value proved that molecular dispersion of tretinoin-PEG could increase the dissolution rate of tretinoin. Thus it could

concluded that in comparison to the tretinoin and its physical mixture, the solid dispersion of tretinoin-PEG led the higher dissolution rate and the optimum rate was achieved by composition of 1=100 with DE value = 74.

Key words : Tretinoin, PEG, Solid Dispersion, Dissolution Rate

Pendahuluan

Tretinoin atau *retinoic acid* merupakan zat yang berkhasiat untuk mengatasi *acne vulgaris* ringan hingga sedang. Tretinoin merangsang produksi fibroblas dan produksi kolagen sehingga dapat digunakan juga untuk mengatasi kerusakan kulit baik yang disebabkan oleh faktor luar tubuh maupun dari dalam tubuh, seperti penuaan kulit (Shroote, 1986).

Tretinoin dimaksudkan untuk penggunaan secara topikal. Basis yang sering digunakan sebagai pembawa tretinoin adalah gel dan krim dengan alasan agar tretinoin dapat terpenetrasi ke dalam kulit dan disukai secara estetik. Untuk dapat terpenetrasi, senyawa aktif perlu terlarut lebih dahulu dalam pembawanya (Shargel, 1999). Permasalahan yang sering timbul dan menyulitkan dalam formulasi tretinoin adalah kelarutan tretinoin yang sangat kecil dalam media *aqueous* (praktis tidak larut dalam air) dan kelarutan yang terbatas dalam alkohol. Saat ini, untuk memformulasi tretinoin diperlukan pelarut alkohol dalam jumlah yang cukup besar yang tentu saja secara ekonomis dan dari aspek keamanan kurang menguntungkan karena pelarut etanol juga beresiko menimbulkan efek samping sistemik dan iritasi kulit.

Mencermati kebutuhan industri farmasi dan kosmetika akan formula sediaan topikal yang aman, efektif, stabil dan dapat diterima, dalam penelitian ini dicoba untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi tretinoin dengan membuat sistem dispersi solida. Pembawa dispersi yang digunakan yaitu PEG. PEG merupakan polimer kristalin berbobot molekul tinggi dan mempunyai kemampuan untuk membentuk larutan padat-padat interstitial dari senyawa aktif yang tidak larut air dan tidak menyebabkan iritasi kulit (Wade & Weller, 1994).

Tretinoin dengan bobot molekul 300,44 mempunyai ukuran molekul yang relatif lebih kecil jika dibanding ukuran molekul PEG, sehingga molekul-molekulnya dapat terjebak dalam ruang interstitial PEG yang relatif besar.

Dari penelitian yang dilakukan sebelumnya oleh Chiou dan Riegelman (1971) menunjukkan

bahwa dispersi solida griseovulvin-PEG 6000 dapat membentuk efek supersaturasi obat sehingga absorpsinya lebih cepat. Secara teoritis absorpsi dari larutan supersaturasi lebih cepat daripada larutan saturasi (Goldberg, 1974).

Tipe sistem dispersi solida yang akan dituju dalam penelitian ini adalah dispersi molekuler. Diharapkan dengan membentuk larutan padat-padat dari tretinoin yang tidak larut air dalam pembawa PEG 6000 yang larut cepat dalam air, akan meningkatkan kelarutan dan laju disolusi tretinoin sehingga memudahkan dalam formulasi, meningkatkan efektivitas serta aman (Moegiharjo, 2000; Suzuki & Sunoda, 1996).

Metode yang dipilih untuk pembuatan dispersi solida dalam penelitian ini adalah kombinasi pelarutan dan peleburan pada suhu rendah karena stabilitas tretinoin yang kurang menguntungkan oleh adanya pemanasan suhu tinggi (Shefter, 1981; Suzuki 1996). Tretinoin sangat mudah larut dalam PEG 400, sehingga PEG 400 dapat digunakan sebagai pelarut tretinoin sebelum dicampurkan ke dalam leburan PEG-6000

Untuk mengidentifikasi dispersi solida yang terbentuk, digunakan analisis dengan difraktometer sinar X dan penentuan laju disolusi tretinoin dalam media disolusi buffer fosfat pH 6,8. Beberapa parameter yang digunakan untuk menentukan jumlah obat terlarut seperti $T_{20\%}$, $T_{50\%}$ dan $T_{90\%}$, fraksi obat terlarut dibandingkan terhadap waktu tertentu misalnya 60 % terlarut dalam 30 menit. Didalam penelitian ini digunakan parameter ED (Efisiensi Disolusi) karena menurut Khan and Rhodes (1972) parameter tersebut paling sesuai digunakan dalam uji disolusi secara *in vitro*. Efisiensi Disolusi didefinisikan sebagai *area under the dissolution curve* (AUC) terhadap waktu, dihitung sebagai persentase area terhadap 100 % disolusi pada waktu yang sama. Efisiensi disolusi dapat diasumsikan sebagai rentang nilai terhadap waktu interval untuk diinterpretasikan. Untuk mengetahui seberapa besar tretinoin yang terlarut, dihitung besarnya luas area dibawah kurva atau *area under the curve* (AUC) yang didapat dari plot

antara % tretinoin yang terlarut terhadap waktu dengan metode trapezoid.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mendapatkan profil disolusi dan sifat fisis dispersi solida tretinoin-PEG yang dibuat dengan metode pelarutan-peleburan, dan mendapatkan komposisi tretinoin-PEG yang menghasilkan dispersi solida dengan laju disolusi optimal, serta mendapatkan komposisi tretinoin-PEG yang menghasilkan larutan padat-padat interstitial.

Metodologi

Bahan, alat dan metode kerja

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini adalah Tretinoin p.g (Longtech Trading Limited), Polietilen glikol (PEG) 400 dan 6000 p.a, etanol p.a, Natrium hidroksida p.a., dan Kalium dihidrogen fosfat p.a.(E. Merck).

Dispersi solida dibuat dengan cara melarutkan tretinoin dalam PEG 400 (1:5) dengan pemanasan suhu rendah (40°C). Pada larutan tersebut ditambahkan leburan PEG 6000 (pada perbandingan 1=25; 1=50; 1=75 dan 1=100), kemudian dicampur dan didinginkan seketika dengan menggunakan campuran aseton-es kering. Massa padat yang diperoleh disimpan dalam eksikator hampa 24 jam, kemudian dihaluskan dengan derajat kehalusan mesh 100. Campuran fisis dibuat hanya dengan mencampur tretinoin dengan campuran PEG (dengan komposisi yang sama dengan dispersi solida), kemudian dihaluskan sampai derajat kehalusan yang sama dengan dispersi solidanya. Keseluruhan proses tersebut dilakukan dalam ruangan gelap tertutup dengan kelembaban nisbi 40 %.

Pemeriksaan dengan JEOL X-Ray Diffractometer JDX-3530 dilakukan untuk mengetahui sifat fisis sistem. Sampel tretinoin (I), campuran fisis 1=25 (CF1=25) dan dispersi solida pada berbagai komposisi (DS1=25; DS1=50; DS1=75; DS1=100) ditentukan

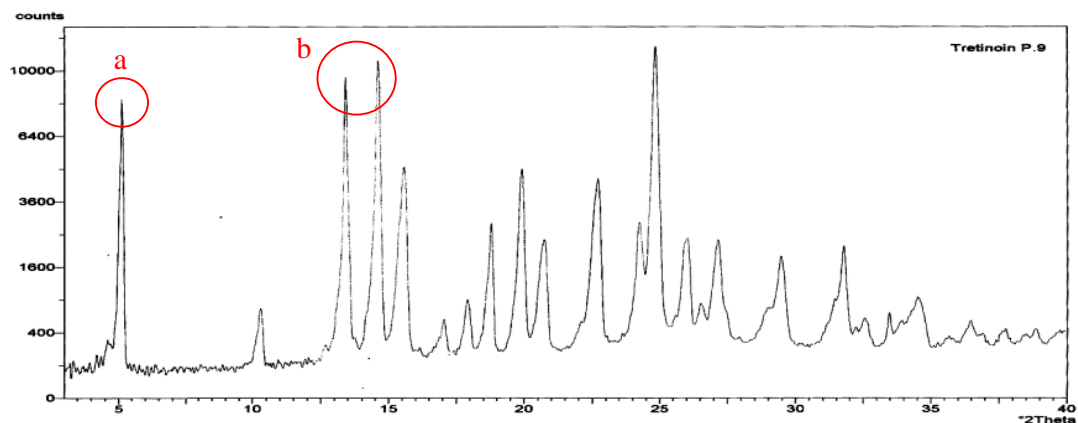
pola difraksi sinar X pada sudut $2\theta = 5^\circ - 40^\circ$ pada suhu kamar, kemudian diuji laju disolusinya menggunakan *Hanson Research dissolution Tester tipe SR-2* dapar fosfat pH 6,8. Pengadukan dilakukan dengan *paddle* dengan kecepatan 50 rpm pada suhu $32^\circ \pm 0,5^\circ\text{C}$. Cuplikan diambil pada menit ke 10, 20, 30, 45, 60, 75, 90, dan 120. Setiap pengambilan cuplikan, media diganti dengan dapar fosfat sebanyak volume yang diambil (5 ml). Nilai absorpsi masing-masing cuplikan diamati menggunakan spektrofotometer Hitachi UV-VIS U 2001 pada λ_{Max} . Konsentrasi tretinoin terlarut didapat dengan memasukkan data nilai absorpsi ke dalam persamaan regresi kurva baku tretinoin. Parameter yang dianalisis adalah Efisiensi Disolusi (ED).

Hasil Dan Pembahasan

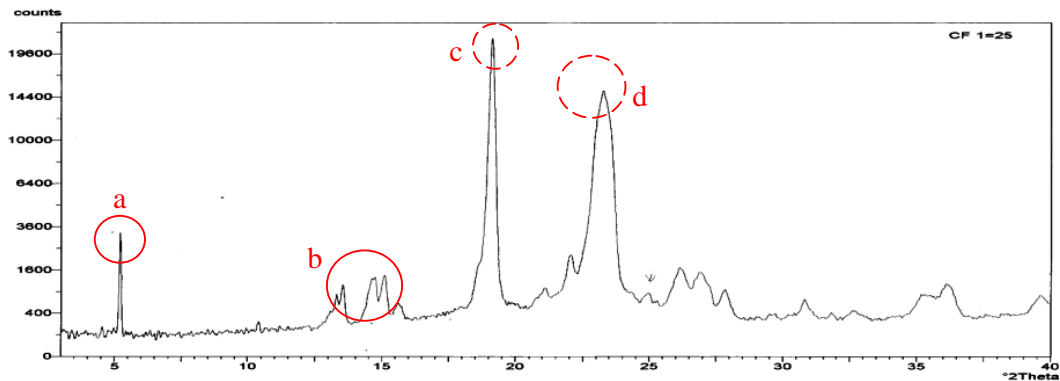
Dari penelitian yang telah dilakukan, didapatkan Pola difraksi tretinoin substansi ditunjukkan pada Gambar 1.

Gambar 2 menunjukkan pola difraksi campuran fisis tretinoin-PEG 1=25, masih adanya puncak-puncak spesifik tretinoin menunjukkan bahwa campuran fisis tretinoin-PEG tidak dapat membentuk dispersi molekuler. Sedangkan difraktogram sinar X dari tretinoin dalam sistem dispersi solida tretinoin-PEG pada semua perbandingan (Gambar 3 sampai 6) menunjukkan pola difraksi dispersi solida yang hampir identik dengan pola difraksi PEG. Hal ini membuktikan bahwa tretinoin telah terdispersi secara molekuler dalam kristal PEG pada semua perbandingan dan metode pelarutan-peleburan pada pembuatan dispersi solida tretinoin-PEG dapat membentuk larutan padat-padat interstitial.

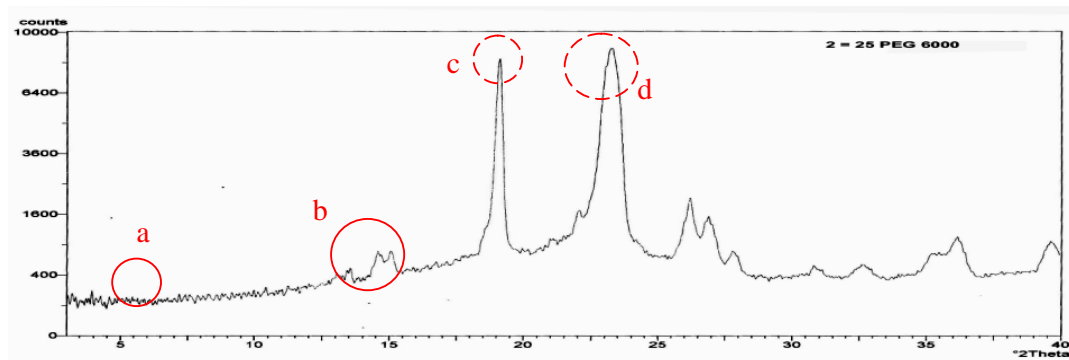
Tampak adanya dua puncak spesifik kristal PEG (c dan d) dan menurunnya puncak spesifik



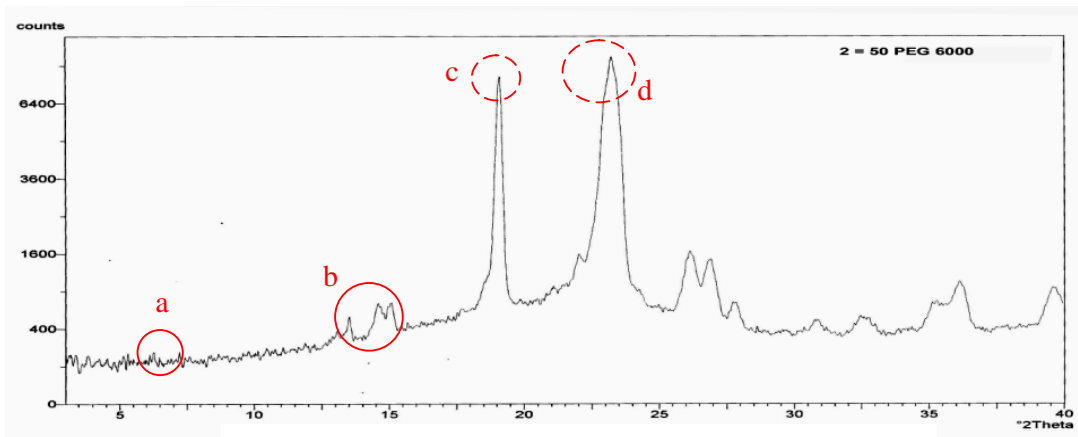
Gambar 1 Difraktogram sinar X dari tretinoin substansi



Gambar 2 Difraktogram sinar X dari campuran fisis tretinoin-PEG 1=25



Gambar 3 Difraktogram sinar X dari dispersi solida-PEG 1=25



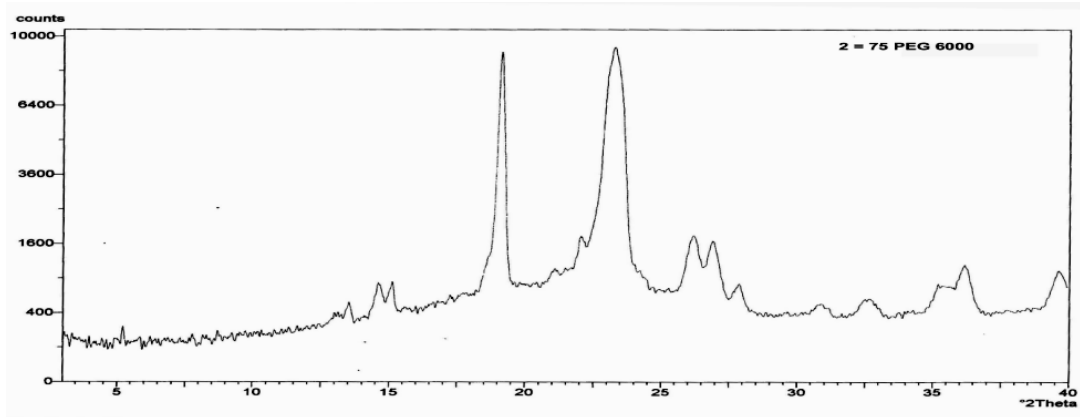
Gambar 4 Difraktogram sinar X dari dispersi solida-PEG 1=50

kristal tretinoin (a dan b) menjadi tidak setajam tretinoin substansi.

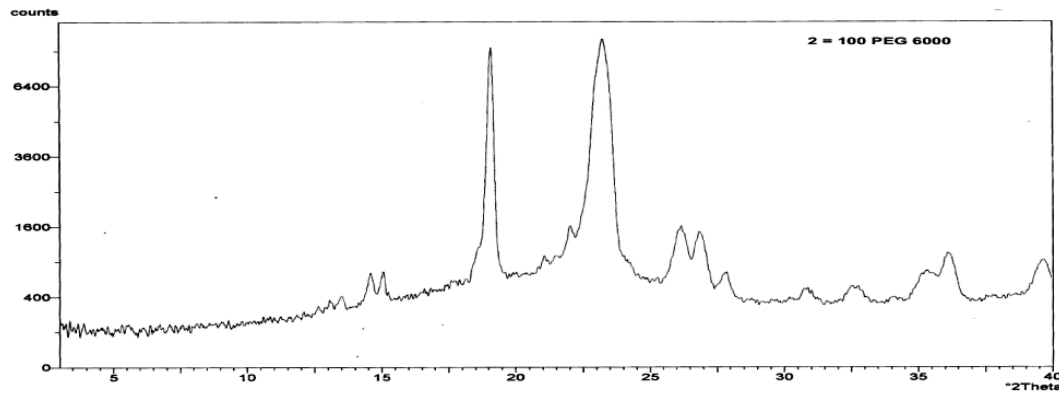
Gambar 7 menunjukkan hasil uji disolusi sampel yang menunjukkan profil laju disolusi dispersi solida yang lebih tinggi dibandingkan campuran fisisnya. Kemudian dari analisis ANOVA didapatkan nilai $\text{sig}=0.000 < \alpha (0.05)$

sehingga H1 diterima, artinya ada pengaruh perlakuan terhadap laju disolusi tretinoin.

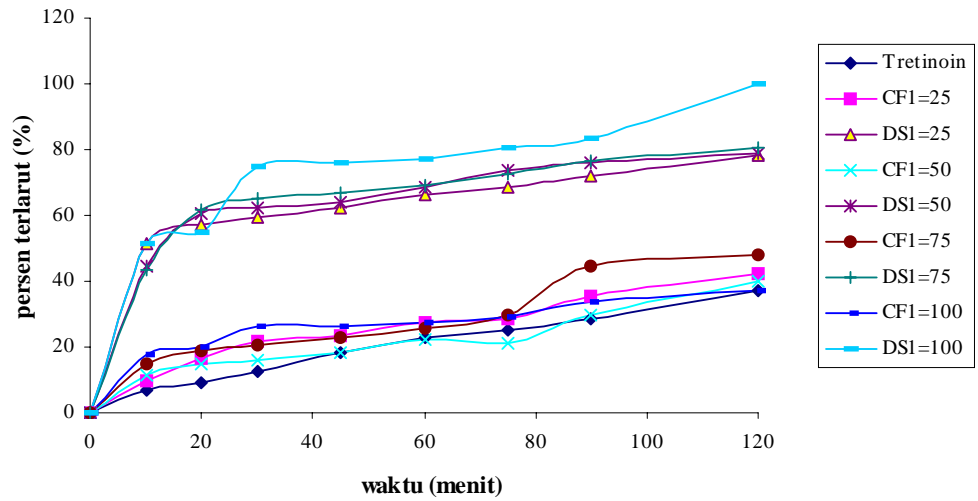
Dari Tabel I tampak adanya peningkatan efisiensi disolusi dengan semakin meningkatnya jumlah PEG dalam dispersi solida. Terdapat pula perbedaan yang cukup besar bila dibandingkan dengan campuran fisisnya. Hal ini dibuktikan



Gambar 5 Difraktogram sinar X dari dispersi solida-PEG 1=75



Gambar 6 Difraktogram sinar X dari dispersi solida-PEG 1=100



Gambar 7. Profil laju disolusi tretinoin, campuran fisis tretinoin-PEG dan dispersi solida tretinoin-PEG berbagai komposisi dalam media dapar fosfat pH 6,8

Tabel I Hasil Perhitungan Efisiensi Disolusi (ED) dari Tretinoin substansi, campuran fisis, dan dispersi solida tretinoin-PEG dalam dapar fosfat pH 6,8

Replikasi	ED								
	T	CF1=25	DS1=25	CF1=50	DS1=50	CF1=75	DS1=75	CF1=100	DS1=100
1.00	15.97	18.44	57.16	17.42	64.16	29.57	74.79	26.00	78.63
2.00	24.53	32.69	68.75	27.88	65.02	36.89	68.89	29.50	70.57
3.00	22.23	27.95	63.67	21.16	66.04	20.94	54.26	25.89	72.79
RATA2	20.91	26.36	63.20	22.15	65.08	29.13	65.98	27.13	74.00

dengan post hoc test ($\alpha=0.05$) yang menunjukkan harga ED dispersi solida jauh lebih besar dan berbeda bermakna dengan campuran fisis maupun tretinoin substansi, sehingga disimpulkan bahwa PEG 6000 dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi tretinoin.

Kesimpulan

Metode pelarutan-peleburan pada pembuatan dispersi solida tretinoin-PEG pada semua perbandingan dapat membentuk larutan padat-padat interstitial.

PEG 6000 dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi tretinoin. Laju disolusi optimal

didapat pada dispersi solida tretinoin-PEG dengan komposisi 1 = 100 dengan harga ED = 74.

Ucapan Terima Kasih

Dibiayai Proyek Pengkajian dan Penelitian Ilmu Pengetahuan Terapan dengan Surat Perjanjian Pelaksanaan Penelitian Nomor : 127/LIT/BPPK-SDM/IV/2002 Direktorat Pembinaan Penelitian dan Pengabdian pada Masyarakat Direktorat Jenderal Pendidikan Tinggi Departemen Pendidikan Nasional

Daftar Pustaka

- Chiou W. L., Riegelman, S., 1971, Pharmaceutical Application of Solid Dispersion System, *J.Pharm.Sci* :1281-94.
- Ford J. L., 1986, The Current Status of Solid Dispersion, *Pharm.Acta.Helv* : 69-85.
- Goldberg A., 1974, A Method of Increasing dissolution Rate, In : Lesson,L.J., Cartensen J.T., *Dissolution Technology*, Washington : The Industrial Pharmaceutical Section of Academy of Pharmaceutical Science.
- Khan K. A., Rhodes, C. T., 1972, *Pharm.Acta Helv*: 47, 594.
- Moegihardjo, Agoes G., 2000, *Pembentukan Dispersi Solida Nifedipin-PEG kombinasi dengan Metode Pelarutan dan Peleburan*, Prosiding FIFI, FMIPA, ITB, Bandung, 240.
- Shargel, L., Yu A, 1999, *Applied Biopharmaceutics & Pharmacokinetics*, 4th ed, Appleton and Lange, Connecticut, 135.
- Shefter, E., 1981, Solubilization by Solid State Manipulation, in : Yakowsky,S.H.,(ed), *Technique of Solubilization of Drug*, Marcel Dekker, New York, 159-178.
- Shroot, B., 1986, Pharmacology of Topical Retinoid, *J.Am. Acad. Dermatol*, 15, 746-56.
- Suzuki, H, et. al., 1996, Solid dispersion of Benzydipin HCl I, preparation using different solven system and dissolution properties, Vol 44, *Chem. Farm. Bull*, 364 – 71.
- Suzuki H., Sunada, H., 1997, Comparison of Nicotinamida ethyl urea and PEG as carrier of Nifedipin solid dispersion system , Vol 45, *Chem. Farm. Bull*, 1688-93.

Korespondensi : Dra. Christina Avanti, M.Si, Apt.
Fakultas Farmasi Universitas Surabaya
Jl. Raya Kalirungkut, Surabaya 60294, Indonesia
Telp. +62 31 298-1119, Fax. +62 31 298-1111
E-mail : c-avanti@ubaya.ac.id