

Pembentukan *Liquisolid Compact* Klopidogrel Bisulfat

Wulan Anggraeni* dan Nira Purnamasari

Program Studi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Jenderal Achmad Yani, Cimahi

*email : wulananggraeni14@gmail.com

Abstrak - Tahapan penentu (*rate-limiting step*) dari suatu obat peroral terutama obat dengan kelarutan rendah adalah kecepatan pelarutan. Salah satu metode yang bisa digunakan yaitu melalui pembentukan *liquisolid*. Metode ini dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi obat dan juga dapat digunakan untuk memodifikasi pelepasan obat sehingga teknik ini dapat dijadikan cara sederhana dalam pembuatan tablet lepas lambat. Dalam penelitian ini dilakukan pembentukan *liquisolid klopidogrel bisulfat* (CPG) yang memiliki kelarutan rendah dan dilihat pengaruhnya terhadap laju disolusi. Hasil skrining pelarut *non-volatile* melalui uji kelarutan, kelarutan CPG dalam propilenglikol (PG) paling tinggi (217,45 mg/mL) dibandingkan dengan kelarutan CPG dalam PEG 400 dan polisorbate 80. Larutan obat dalam propilenglikol ditambahkan ke dalam campuran pembawa dan coating material masing-masing dengan rasio (R) antara keduanya yaitu R5, R10, dan R15. Nilai rasio yang memiliki daya alir dan kekerasan terbaik adalah R5. Pada pengujian disolusi dalam medium air suling dan dapar hidroklorida pH 2, tablet *liquisolid klopidogrel bisulfat* memiliki prosentase zat terdisolusi lebih rendah dibandingkan dengan tablet dengan campuran fisik tanpa propilenglikol. Klopidogrel bisulfat terlarut dalam propilenglikol dan terjerap oleh permukaan porous Avicel® PH 102 yang memungkinkan terjadi penghambatan penetrasi medium disolusi ke dalam matrik tablet sehingga terjadi penurunan pelepasan obat. Karakterisasi serbuk *liquisolid* menggunakan spektrofotometri inframerah menunjukkan gugus fungsi yang sama seperti klopidogrel bisulfat dan campuran fisiknya, terjadi pelebaran pita spektrum pada bilangan gelombang 3617–3014 cm^{-1} yang menandakan adanya gugus $-\text{OH}$ akibat penambahan propilenglikol. Difraktogram sinar X menunjukkan tidak terjadi perubahan pada serbuk *liquisolid klopidogrel bisulfat*.

Kata kunci : klopidogrel bisulfat, teknik *liquisolid*, propilen glikol, laju disolusi

I. PENDAHULUAN

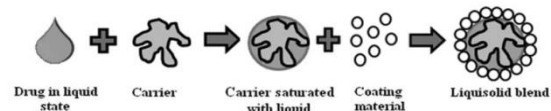
Pemberian obat secara oral merupakan rute pemberian obat yang umum dipilih, dimana kecepatan pelarutan adalah tahap penentunya (*rate-limiting step*) terutama obat dengan kelarutan rendah. Telah banyak metode yang digunakan dalam peningkatan disolusi suatu obat seperti pembentukan dispersi padat, kokristal, pembentukan garam, pembentukan kompleks dengan siklodekstrin, dan penggunaan silica mesoporous sebagai pembawa.

Klopidogrel bisulfat merupakan pro-drug karboksil klopidogrel yang secara ekstensif dimetabolisme di hati oleh cytochrome P450 dan enzim CYP2C19) menjadi

bentuk aktifnya yang dapat menghambat agregasi platelet. Metabolit aktif mempunyai waktu paruh eliminasi sekitar 7-8 jam dan membentuk jembatan disulfida dengan reseptor platelet ADP (adenosine diphosphate) sehingga obat ini berguna sebagai antiplatelet dan antitrombotik. (K. Rama, K. Rajya, 2014). Klopidogrel bisulfat memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (BCS kelas 2).

Upaya yang telah dilakukan dalam peningkatan disolusi CPG diantaranya dengan pembentukan dispersi padat, pembuatan mikroemulsi, sistem penghantaran *floating* tablet (K. R. Koteswara Rao, dkk, 2014) dan pembuatan nanopartikel (Z.E. Jassim, dkk.).

Teknik *liquisolid* telah banyak dilaporkan dapat meningkatkan kelarutan, disolusi dan bioavailabilitas obat. Pembuatan *liquisolid* berdasarkan pada prinsip perubahan larutan obat dalam pelarut *non-volatile* menjadi serbuk kering dengan penambahan eksipien tertentu yang berfungsi sebagai *carrier* yang porous dan *coating material* dengan kapasitas penyerapan yang tinggi.



Gambar 1. Tahapan pembuatan *liquisolid* (K. Rama, K. Rajya, 2014)

Penelitian ini dilakukan pembentukan *liquisolid* CPG dengan tujuan dapat meningkatkan laju disolusi CPG jika dibandingkan dengan CPG murni.

II. METODE

Bahan. Bahan yang digunakan diantaranya klopidogrel bisulfat (Kimia Farma), polisorbate 80, propilenglikol, PEG-400, avicel pH 102, aerosil dan bahan lain yang digunakan dalam analisa.

Alat. Alat *melting point* (), Orbital shaker (), Spektrofotometri UV-Vis (), dan alat-alat gelas yang digunakan dalam laboratorium.

Identifikasi CPG. Penentuan kemurnian CPG dilakukan secara spektrofotometri menggunakan pelarut HCl 0,1 N. Selain itu juga, dilakukan penentuan jarak lebur.

Penentuan panjang gelombang serapan maksimum CPG. Dibuat larutan CPG 200 $\mu\text{g/mL}$ dalam pelarut HCl 0,1 N, dan konsentrasi 30 $\mu\text{g/mL}$ dalam

pelarut dapar HCl pH 2 dan air suling. Spektrum CPG diukur dengan Spektrofotometri UV-Vis untuk menentukan panjang gelombang maksimum CPG.

Pembuatan kurva kalibrasi CPG. Larutan CPG dalam HCl 0,1 N dibuat dengan variasi konsentrasi 100-500 µg/mL. Sedangkan dalam pelarut dapar HCl dan air suling dibuat konsentrasi 10-60 µg/mL. Masing-masing konsentrasi larutan CPG diukur serapannya pada panjang gelombang maksimum CPG dan ditentukan persamaan regresinya.

Uji Kelarutan. Pemilihan pelarut *non-volatile* yang terbaik untuk melarutkan klopidogetrel bisulfat dilakukan dengan menguji kelarutan dalam beberapa pelarut (propilenglikol, PEG 400, Polysorbate 80). Vial yang berisi larutan jenuh CPG dalam 5,0 mL pelarut *non-volatile* ditempatkan pada *orbital shaker* kemudian dikocok selama 24 jam dengan kecepatan putaran 200 rpm pada suhu kamar. Larutan jenuh disaring dan filtrat ditentukan kadarnya secara spektrofotometri UV-Vis menggunakan persamaan kurva kalibrasi CPG.

Binding Capacity Adsorpsi Pelarut. Uji ini menggambarkan kemampuan eksipien (*carrier material*) dalam menyerap cairan tanpa merubah sifat alirnya. Sebanyak 10 gram *carrier material* (Avicel pH 102) dilakukan pencampuran secara homogen dengan pelarut *non-volatile* terpilih setiap 100 µL kedalam eksipien tersebut. Penambahan pelarut *non-volatile* diteruskan sampai terbentuk granul-granul dari campuran *carrier* dan pelarut.

Pembentukan Liquidsolid. Campuran liquidsolid dibuat dengan menambahkan pelarut terpilih (propilenglikol) ke dalam campuran avicel pH 102 dan aerosil dengan rasio (R) 5 dan 10. Nilai R merupakan rasio bobot carier dengan coating material yang digunakan pada pembentukan liquidsolid tanpa merubah sifat alir serbuk. Larutan obat dalam pelarut propilenglikol dibuat dengan konsentrasi 20% dan 40% untuk dicampurkan ke dalam campuran avicel pH dan aerosil, dan dihitung nilai L_f . *Load factor* (L_f) ditentukan dari bobot larutan obat dalam pelarut *non-volatile* per satuan bobot *carrier*. Campuran liquidsolid yang terbentuk diuji sifat alir dan perolehan kembalinya (penentuan kadar dalam pelarut HCl 0,1 N) sebelum dilakukan pencetakan.

III. HASIL DAN PEMBAHASAN

Skrining pelarut *non-volatile* yang akan digunakan pada pembentukan liquidsolid klopidogetrel bisulfat dilakukan dengan uji kelarutan. Hasil kelarutan pada tabel 5.1 menunjukkan klopidogetrel bisulfat paling banyak terlarut dalam propilenglikol. Kelarutan klopidogetrel bisulfat dalam pelarut sangat dipengaruhi oleh jumlah zat tersebut, hal ini berhubungan dengan sifat kelarutnya yang sangat mudah larut dalam suasana asam. Klopidogetrel bisulfat yang terlarut akan melepaskan gugus sulfatnya sehingga menjadikan larutan bersifat asam dan kelarutannya meningkat dengan penambahan klopidogetrel bisulfat selanjutnya. Perbedaan viskositas antar pelarut yang berbeda memungkinkan memberikan pengaruh

terhadap kelarutan klopidogetrel bisulfat. Hasil kelarutan pada tabel 1 menunjukkan CPG paling banyak terlarut dalam propilenglikol yaitu sebesar 217,45 mg/mL sehingga pembentukan liquidsolid digunakan propilenglikol.

Prinsip dalam pembuatan liquidsolid adalah pembentukan serbuk kering dari larutan obat dalam pelarut *non volatile* akibat proses penyerapan oleh pembawa dan *coating material* sehingga dihasilkan granul dengan kemampuan daya alir yang lebih baik [16]. Daya alir serbuk liquidsolid dipengaruhi oleh nilai rasio Avicel® PH 102 dan Aerosil, dari hasil pengujian liquidsolid dengan nilai R10 dan R15 menunjukkan sifat alir yang kurang baik jika dibandingkan dengan R5. Hal ini dikarenakan jumlah aerosil sebagai *coating material* tidak mencukupi untuk mengadsorpsi kelebihan propilenglikol pada permukaan Avicel® PH 102 sehingga menyebabkan serbuk liquidsolid lebih lengket dan daya alirnya kurang baik.

Tabel 1. Hasil Uji Kelarutan CPG dalam Pelarut *non-Volatile*

Pelarut <i>non-Volatile</i>	Kelarutan CPG (mg/mL)
PEG-400	43,07
Polisorbate 80	39,97
Propilenglikol	217,45

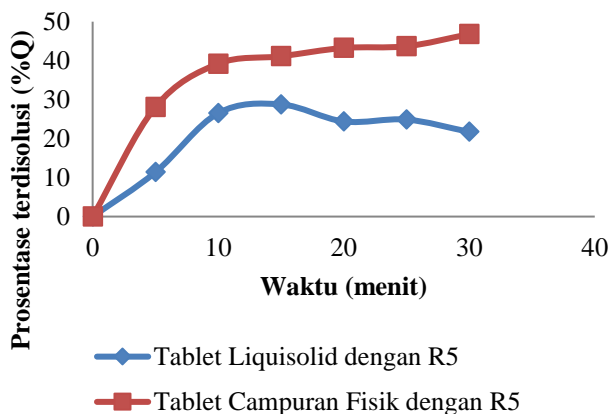
Selain sifat alir serbuk liquidsolid, nilai rasio pembawa dengan *coating material* mempengaruhi sifat mekanik tablet liquidsolid yang dihasilkan [16]. Larutan obat dalam propilenglikol yang tidak terjerap sempurna oleh Avicel® PH 102 dan Aerosil menyebabkan kekerasan yang relatif lebih rendah. Adanya tekanan pada saat proses kompresi tablet, akan terjadi pengeluaran fase pelarut dari matriks tablet yang menyebabkan tablet menjadi lebih lembab dan hal ini akan mengganggu pembentukan ikatan hidrogen yang seharusnya terjadi antar partikel Avicel® PH 102 sebagai pembawa sehingga terjadi penurunan kekerasan tablet [17]. Avicel® PH 102 diketahui memiliki luas permukaan yang maksimal dengan porositas intrapartikel mencapai 90-95%, dan memungkinkan terjadi ikatan hidrogen antar partikel dalam molekul selulosanya walaupun dengan tekanan kompresi rendah [18]. Sifat alir dan kekerasan tablet dari masing-masing rasio dapat dilihat pada tabel 2.

Tablet liquidsolid yang paling baik (R5) selanjutnya dilakukan uji disolusi dalam medium air suling dan dapar hidroklorida pH 2 menggunakan alat disolusi type II (dayung), dengan kecepatan 50 rpm (*rotary per minute*) selama 30 menit. Profil disolusi dalam kedua medium disolusi menunjukkan pelepasan klopidogetrel bisulfat dari sediaan tablet liquidsolid lebih rendah dibandingkan tablet campuran fisik tanpa penggunaan propilenglikol. Hasil tersebut dapat terlihat pada hasil disolusi dalam medium air suling pada waktu 5 menit (t5) untuk tablet liquidsolid klopidogetrel dan campuran fisik yang terdisolusi masing-masing sebesar 11,38%±3,46% dan 28,10%±4,43%. Sedangkan dalam medium dapar hidroklorida pH 2,

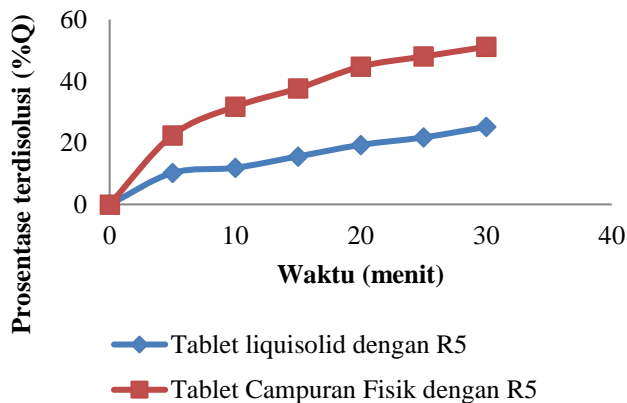
klopidogrel yang terdisolusi sebesar $10,22\% \pm 5,16\%$ dan $22,43\% \pm 5,92\%$, masing-masing untuk tablet liquisolid dan tablet campuran fisik. Profil disolusi dalam medium air suling dan dapar hidroklorida pH 2 dapat dilihat pada gambar 1 - 2.

Tabel 2. Hasil Uji Serbuk Liquidolid

C (%b/b)	R	A (°)	Sifat Alir	Kekerasan
40 %	5	32,4	Cukup	$5,35 \pm 0,21$
40 %	10	43,6	Sangat Buruk	1 ± 0
40 %	15	40	Cukup	1 ± 0



Gambar 1 Profil disolusi tablet liquisolid dan campuran fisik dengan nilai rasio 5 (R5) dalam air suling

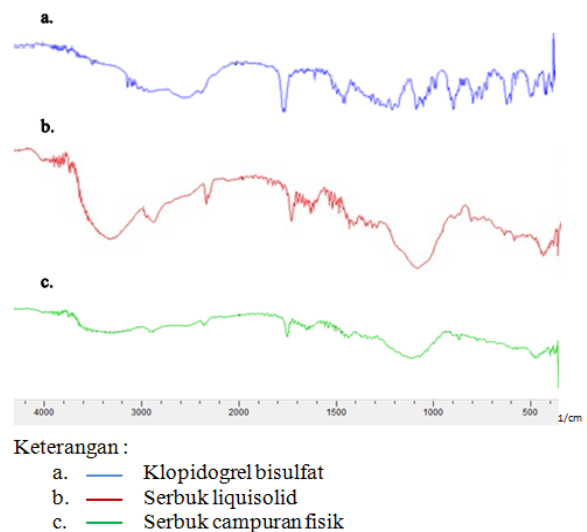


Gambar 2. Profil disolusi tablet liquisolid dan campuran fisik dengan nilai rasio 5 (R5) dalam dapar hidroklorida pH 2

Pelarut *non-volatile* dan pembawa dalam pembentukan liquisolid mempengaruhi pelepasan obat dari sediaan tablet liquisolid, sehingga teknik liquisolid dapat digunakan untuk memodifikasi laju disolusi zat aktif baik itu peningkatan maupun penghambatan pelepasan obat [9]. Tablet liquisolid klopidogrel bisulfat menunjukkan laju disolusi yang lebih rendah dibandingkan dengan tablet campuran fisik tanpa propilenglikol, hal ini dimungkinkan propilenglikol merupakan pelarut dengan viskositas tinggi (58,1 cP pada suhu 20°C) yang membentuk serbuk liquisolid lengket [16]. Larutan obat dalam propilenglikol yang terjepit pori-pori Avicel®PH 102 sebagai pembawa hidrofilik dan dengan adanya tekanan kompresi pada saat pencetakan tablet liquisolid dapat menghambat penetrasi medium disolusi ke dalam sediaan tablet dan menurunkan pelepasan obat dari tablet liquisolida [18]. Berbeda halnya dengan tablet campuran fisik tanpa penambahan propilenglikol yang memungkinkan terjadi kontak langsung klopidogrel bisulfat dengan medium disolusi.

Pada penelitian lainnya, penggunaan pembawa hidrofilik sebagai pembawa dalam sediaan liquisolid seperti HPMC (hidroksipropil selulosa) dilaporkan secara signifikan menunjukkan pelepasan propranolol HCl yang paling rendah dibandingkan dengan campuran fisik [16]. Selain itu, penggunaan HPMC mampu mengurangi pelepasan natrium diklofenak dari sediaan tablet secara granulasi basah [19]. Hal ini dikarenakan adanya penghambatan penetrasi medium ke dalam granul HPMC selama proses granulasi.

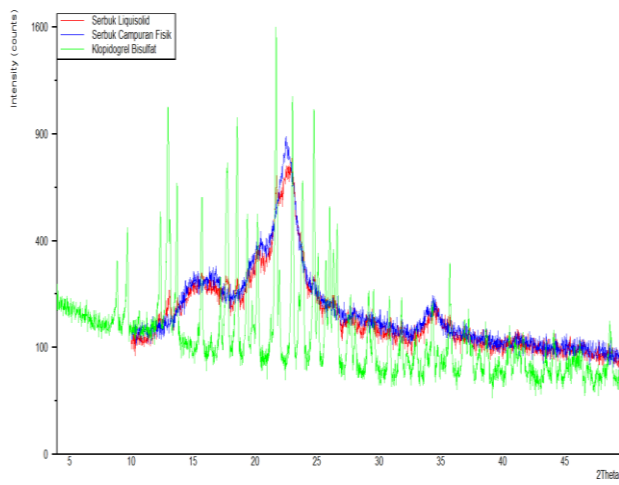
Reaksi penggambaran dari prodrug klopidogrel bisulfat merupakan hasil interaksi gugus N-H dengan -OH dari molekul sulfat yang ditandai dengan adanya pelebaran pita pada spektrum inframerah di bilangan gelombang 2543 cm^{-1} . Pita spesifiknya ditandai dengan munculnya puncak pada bilangan gelombang 1752 cm^{-1} yang menunjukkan adanya vibrasi ulur gugus karbonil (-C=O) [13].



Gambar 3. Spektrum inframerah klopidogrel bisulfat, serbuk liquisolid dan campuran fisik

Serbuk liquisolid klopido­grel bisulfat masih memiliki karakteristik gugus fungsi klopido­grel bisulfat dan campuran fisiknya. Pita spesifik aerosil pada daerah 3340 cm^{-1} membentuk ikatan hidrogen dengan gugus $-\text{OH}$ propilenglikol yang terjerap pada permukaan Aerosil sehingga pada daerah $3617\text{--}3014\text{ cm}^{-1}$ terbentuk pita gugus $-\text{OH}$ yang spesifik. Spektrum inframerah klopido­grel bisulfat, serbuk liquisolid dan campuran fisiknya dapat dilihat pada Gambar 3.

Difraktogram sinar X serbuk liquisolid klopido­grel bisulfat menunjukkan pola yang sama dengan serbuk campuran fisiknya. Hal ini menunjukkan pembentukan liquisolid tidak menghasilkan interaksi antar kedua bahan tersebut. Difraktogram dapat dilihat pada Gambar 4.



Gambar 4. Difraktogram klopido­grel bisulfat, serbuk liquisolid dan campuran fisik

IV. KESIMPULAN

Pembentukan tablet liquisolid klopido­grel bisulfat dibuat dengan propilenglikol sebagai pelarut *non volatile* dan rasio Avicel[®]PH 102 dengan Aerosil sebesar 5, menunjukkan laju disolusi dalam medium air suling dan dapar Hidroklorida pH 2 yang lebih rendah dibandingkan dengan tablet campuran fisik tanpa propilenglikol. Hasil karakterisasi dengan FTIR dan difraksi sinar X menunjukkan tidak terjadi perubahan pada serbuk liquisolid klopido­grel bisulfat.

DAFTAR PUSTAKA

[1] N. Chella, N. Shastri, and R. R. Tadikonda, "Use of the liquisolid compact technique for improvement of the dissolution rate of valsartan," *Acta Pharm. Sin. B*, vol. 2, no. 5, pp. 502–508, 2012.

[2] N. Blagden, M. de Matas, P. T. Gavan, and P. York, "Crystal engineering of active pharmaceutical ingredients to improve solubility and dissolution rates," *Adv. Drug Deliv. Rev.*, vol. 59,

no. 7, pp. 617–630, 2007.

[3] G. Ahuja and K. Pathak, "Porous carriers for controlled/modulated drug delivery," *Indian J. Pharm. Sci.*, vol. 71, no. 6, p. 599, 2009.

[4] B. Vraniková and J. Gajdziok, "Liquisolid systems and aspects influencing their research and development," *Acta Pharm.*, vol. 63, no. 4, pp. 447–465, 2013.

[5] A. A. Elkordy, E. A. Essa, S. Dhuppad, and P. Jammigumpula, "Liquisolid technique to enhance and to sustain griseofulvin dissolution: Effect of choice of non-volatile liquid vehicles," *Int. J. Pharm.*, vol. 434, no. 1–2, pp. 122–132, 2012.

[6] Y. Javazadeh, B. Jafari-navimipour, and A. Nokhodchi, "Liquisolid technique for dissolution rate enhancement of a high dose water-insoluble drug (carbamazepine)," vol. 341, pp. 26–34, 2007.

[7] A. Khan, Z. Iqbal, Y. Shah, L. Ahmad, and Z. Ullah, "Enhancement of dissolution rate of class II drugs (Hydrochlorothiazide); a comparative study of the two novel approaches ; solid dispersion and liqui-solid techniques," *Saudi Pharm. J.*, vol. 23, no. 6, pp. 650–657, 2015.

[8] M. Lu *et al.*, "Liquisolid technique and its applications in pharmaceuticals," *Asian J. Pharm. Sci.*, no. 103, 2016.

[9] Y. Javazadeh, L. Musaalrezaei, and A. Nokhodchi, "Liquisolid technique as a new approach to sustain propranolol hydrochloride release from tablet matrices," *Int. J. Pharm.*, vol. 362, no. 1–2, pp. 102–108, 2008.

[10] A. A. Al-badr and K. Florey, *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*. 2010.

[11] A. Wardhana, Y. W. Sopyan, I. Roselia, F. Widiastuti, "solubility improvement of clopidogrel bisulfate prepared with various polyethylen glycol density and different kind of hydroxy propyl cellulose by solvent evaporation method," *J. Harmon. Res.*, vol. 4, no. 1, pp. 21–26, 2015.

[12] Z. E. Jassim and A. A. Hussein, "formulation and evaluation of clopidogrel tablet incorporating drug nanoparticles," vol. 6, no. 1, 2014.

[13] D. E. Bali, M. A. Osman, and G. M. El Maghraby, "Enhancement of Dissolution Rate and Intestinal Stability of Clopidogrel Hydrogen Sulfate," *Eur. J. Drug Metab. Pharmacokinet.*, vol. 41, no. 6, pp. 807–818, 2016.

[14] B. Vraniková, J. Gajdziok, and D. Vetchý, "Determination of flowable liquid retention potential of aluminometasilicate carrier for liquisolid systems preparation," *Pharm. Dev. Technol.*, vol. 7450, pp. 1–6, 2014.

[15] K. Rama, K. Rao, K. R. Lakshmi, and K. R. K. Rao, "Design, development and evaluation of clopidogrel bisulfate floating tablets," *Int J Pharm Investig Jan-Mar*, vol. 4, no. 1, pp. 19–26, 2014.

[16] A. Nokhodchi, R. Aliakbar, S. Desai, and Y. Javazadeh, "Liquisolid compacts: The effect of cosolvent and HPMC on theophylline release," *Colloids Surfaces B Biointerfaces*, vol. 79, no. 1, pp. 262–269, 2010.

[17] S. G. Gumaste, D. M. Dalrymple, and A. T. M. Serajuddin, "Development of solid SEDDS, V: Compaction and drug release properties of tablets prepared by adsorbing lipid-based formulations onto neusilin?? US2," *Pharm. Res.*, vol. 30, no. 12, pp. 3186–3199, 2013.

[18] G. Thoorens, F. Krier, B. Leclercq, B. Carlin, and B. Evrard, "Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment - A review," *Int. J. Pharm.*, vol. 473, no. 1–2, pp. 64–72, 2014.

[19] A. Savaser, Y. Ozkan, and A. Isimer, "Preparation and in vitro evaluation of sustained release tablet formulations of diclofenac sodium.," *Farmaco*, vol. 60, no. 2, pp. 171–177, 2005.