

BABI

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Hidroklortiazid merupakan diuretik golongan tiazid dengan pKa 9,3 (Anonim, 2006), yang mempunyai kelarutan praktis tidak larut dalam air (Anonim, 1979). Mekanisme aksinya adalah dengan menghambat reabsorpsi natrium di tubulus distal, yang menyebabkan naiknya ekskresi natrium dan air, juga ion kalium dan hidrogen (Arini, 2005).

Suatu obat harus mempunyai kelarutan yang cukup dalam air agar efektif untuk keperluan terapi. Senyawa-senyawa yang relatif tidak larut seringkali menunjukkan absorpsi yang tidak sempurna atau tidak menentu (Ansel, 1985).

Kenyataan tersebut di atas mengakibatkan perlu dilakukan beberapa usaha untuk meningkatkan kecepatan pelarutan bagi obat-obat yang mempunyai sifat seperti di atas. Pembentukan kompleks antara obat dengan bahan pembawa yang mudah larut dalam air merupakan salah satu cara yang dapat dilakukan. Kecepatan pelarutan pada pembentukan kompleks dicapai oleh efek kombinasi yang paling bermakna akan pengurangan ukuran partikel. Sedangkan faktor pendukung lainnya adalah naiknya kemampuan membasahkan dari bahan pembawa, pengurangan terjadinya penggumpalan dan pengumpulan partikel obat serta naiknya kelarutan obat (Martin dkk., 1993). Untuk itu dilakukan penelitian dengan upaya peningkatan kelarutan, sehingga absorpsinya akan lebih baik dan cepat melalui pembentukan kompleks dengan pengompleks yang mudah larut.

Siklodekstrin termasuk dalam kompleksasi molekul lipofilik obat yang telah luas dipergunakan untuk mengoptimalkan parameter biofarmasetika seperti kelarutan, stabilitas obat, dan bioavailabilitas. Hidroksipropil- β -siklodekstrin adalah salah satu turunan siklodekstrin yang dapat memperbaiki efek fisika kimia obat-obat lipofilik yang beredar di pasaran (Ozdemir dan Ordu, 1998). Hidroksipropil- β -siklodekstrin (HPBSD) diketahui dapat meningkatkan kelarutan fenobarbital, dengan meningkatnya kadar HPBSD semakin meningkat pula kelarutan fenobarbital (Isadiartuti dan Martodiharjo, 2000).

Pada penelitian ini dilakukan upaya peningkatan kelarutan hidroklortiazid melalui pembentukan kompleks dengan hidroksipropil- β -siklodekstrin.

B. Perumusan Masalah

Bagaimana pengaruh pembentukan kompleks hidroklortiazid dengan hidroksipropil- β -siklodekstrin terhadap peningkatan kelarutan hidroklortiazid ?

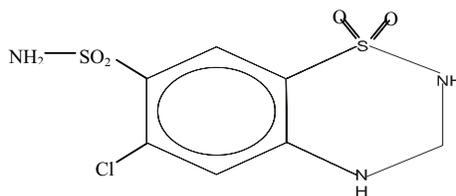
C. Tujuan penelitian

Mengetahui pengaruh pembentukan kompleks hidroklortiazid dengan hidroksipropil- β -siklodekstrin untuk meningkatkan kelarutan hidroklortiazid.

D. Tinjauan Pustaka

1. Hidroklortiazid

Hidroklortiazid mengandung tidak kurang dari 98,0 % dan tidak lebih 102,0 % $C_7H_8ClN_3O_4S_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan.



Gambar 1. Rumus bangun hidroklortiazid (Anonim, 1995)

Pemerian : serbuk hablur; putih atau hampir putih; tidak berbau; agak pahit.

Kelarutan : Praktis tidak larut dalam air, dalam kloroform P dan dalam eter P; larut dalam 200 bagian etanol (95%) P dan dalam 20 bagian aseton P; larut dalam larutan alkali hidroksida (Anonim, 1979).

Hidroklortiazid bekerja dibagian muka tubula distal, efek diuretisnya lebih ringan dari diuretika lengkungan tetapi bertahan lebih lama, 6-12 jam. Efek optimal ditetapkan pada dosis 12,5 mg, dan dosis di atasnya tidak akan memperoleh penurunan tensi lagi (kurva dosis efek datar). Zat induknya klorthiazida berkhasiat 10 kali lebih lemah, maka kini tidak digunakan lagi (Tjay dan Rahardja, 2002). Bioavailabilitas hidroklortiazid sebesar $71 \pm 15\%$ (Anderson dkk., 2001).

2. Kelarutan

Kelarutan dalam besaran kuantitatif didefinisikan sebagai konsentrasi zat terlarut dalam larutan jenuh pada temperatur tertentu, sedangkan secara kualitatif didefinisikan sebagai interaksi spontan dari dua atau lebih zat untuk membentuk dispersimolekuler homogen (Martin dkk., 1993).

Suatu larutan tidak jenuh atau hampir jenuh adalah suatu larutan yang mengandung zat terlarut dalam konsentrasi di bawah konsentrasi yang dibutuhkan untuk penjenuhan sempurna pada temperatur tertentu, sedangkan larutan lewat jenuh adalah suatu larutan yang mengandung zat terlarut dalam konsentrasi yang lebih banyak daripada yang seharusnya ada pada temperatur tersebut (Martin dkk., 1993).

Kelarutan suatu senyawa bergantung pada sifat fisika dan kimia zat terlarut dan pelarut, juga bergantung pada faktor temperatur, tekanan, pH larutan dan untuk jumlah yang lebih kecil, bergantung pada hal terbaginya zat terlarut (Martin dkk., 1993).

Menurut Farmakope Indonesia edisi IV, kelarutan obat dalam suatu pelarut dinyatakan seperti yang tertera pada tabel 1 (Anonim, 1995).

Tabel 1. Istilah kelarutan zat dalam suatu pelarut (Anonim, 1995)

Istilah Kelarutan	Jumlah Bagian Pelarut yang Diperlukan Untuk melarutkan 1 bagian Zat
Sangat mudah larut	Kurang dari 1
Mudah larut	1 sampai 10
Larut	10 sampai 30
Agak sukar larut	30 sampai 100
Sukar larut	100 sampai 1000
Sangat sukar larut	1000 sampai 10.000
Praktis tidak larut	lebih dari 10.000

Sistem padatan dalam cairan termasuk salah satu tipe larutan yang paling sering ditemui dan mungkin merupakan tipe larutan farmasetik yang paling penting (Martin dkk., 1993).

Proses pelarutan suatu senyawa, pada prinsipnya adalah memindahkan suatu molekul dari fase terlarut dan menyimpannya dalam pelarut, terjadi dalam tiga tahap (Martin dkk., 1993), yaitu:

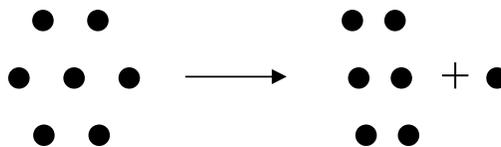
- a. **Tahap pertama** menyangkut pemindahan satu molekul dari fase terlarut pada temperatur tertentu. Kerja yang dilakukan dalam memindahkan satu molekul dari zat terlarut sehingga dapat lewat ke wujud uap membutuhkan pemecahan ikatan antara molekul-molekul yang berdekatan. Kerja pemecahan ikatan antara 2 molekul yang berdekatan adalah $2w_{22}$, dimana notasi 22 adalah interaksi antara molekul zat terlarut. Tetapi apabila molekul melepaskan diri dari fase zat terlarut, lubang yang ditinggalkannya tertutup dan setengah dari energi yang diterima kembali. Penerimaan energi potensial atau kerja netto untuk proses adalah w_{22} .

b. **Tahap kedua** menyangkut pembentukan lubang dalam pelarut yang cukup besar untuk menerima molekul zat terlarut. Kerja yang dibutuhkan untuk tahap ini, adalah w_{11} , di mana angka itu adalah energi interaksi antara molekul-molekul pelarut.

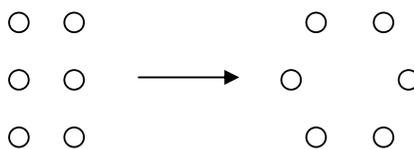
c. **Tahap ketiga** molekul zat terlarut akhirnya ditempatkan dalam lubang dalam pelarut, dan pertambahan kerja atau penurunan energi potensial dalam langkah ini adalah $-w_{12}$. Angka 12 adalah energi interaksi zat terlarut dengan pelarut. Lubang dalam pelarut yang terbentuk dalam 2, sekarang tertutup, dan penurunan tambahan dalam energi, $-w_{12}$, terjadi, menyangkut kerja netto dalam tahap terakhir ini adalah $-2w_{12}$.

Ketiga tahap proses tersebut digambarkan sebagai berikut :

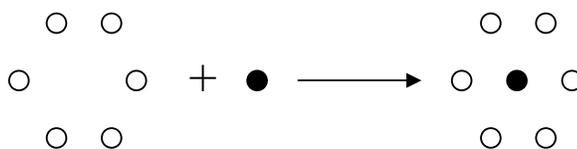
a. Tahap pertama : pelepasan satu molekul dari zat terlarut



b. Tahap ke dua : pembentukan lubang dalam pelarut



c. Tahap ke tiga : molekul zat terlarut masuk dalam pelarut



Gambar 2. Penggambaran tiga tahap proses yang terlibat dalam pelarutan suatu senyawa (Martin dkk., 1993).

Derajat kelarutan obat dalam air juga mempengaruhi laju pelarutan. Pada umumnya, obat dalam bentuk garam yang dapat terionisasi lebih larut dalam air daripada asam atau basa bebas (Shargel dkk., 2005).

Pelarutan merupakan proses dimana suatu bahan kimia atau obat menjadi terlarut dalam suatu pelarut (Shargel dkk., 2005).

Pengkajian kelarutan umumnya dilakukan pada temperatur konstan, sebaiknya pada temperatur yang agak lebih tinggi dari temperatur kamar, sehingga kondisi-kondisi konstan dapat dijaga tanpa variasi laboratorium normal (Lachman dkk., 1986).

Melarutnya suatu zat dalam pelarut tertentu dan besarnya kelarutan sebagian besar tergantung pada sifat serta intensitas kekuatan yang ada pada zat terlarut, pelarut dan resultan interaksi zat terlarut-pelarut (Lachman dkk., 1986).

Faktor-Faktor yang mempengaruhi kelarutan :

a. Intensitas Pengadukan

Pada pengadukan yang rendah aliran bersifat pasif. Zat padat tidak bergerak dan kecepatan pelarutan bergantung pada bagaimana karakter zat padat tersebut dari dasar wadah. Zat padat dan larutannya tidak berpindah ke atas sistem sehingga mempunyai perbedaan konsentrasi (Martin dkk., 1993).

b. pH Medium

Sejumlah zat kemoterapi modern adalah asam lemah dan basa lemah. Kelarutan zat-zat ini dapat dengan nyata dipengaruhi oleh pH dan lingkungannya. Melalui hukum aksi massa, kelarutan obat-obat asam lemah atau basa lemah dapat diramalkan sebagai fungsi pH dengan derajat ketetapan yang besar (Lachman dkk., 1986).

c. Temperatur Percobaan

Pada umumnya, kelarutan zat padat dan zat cair dalam solven cair bertambah dengan naiknya temperatur. Untuk gas dalam zat cair, berlaku sebaliknya. Kaidah Le Chatelier meramalkan bahwa kenaikan temperatur akan mengakibatkan perubahan endotermik, yang gas terjadi bilamana ia meninggalkan larutan (Moehtar, 1989).

d. Komposisi Cairan Pelarut

Adanya perbedaan komposisi cairan pelarut akan menyebabkan perbedaan kelarutan zat tersebut dalam masing-masing pelarut. Seringkali zat terlarut lebih larut dalam campuran pelarut daripada dalam satu pelarut saja. Gejala ini dikenal dengan melarut bersama (*cosolvency*) dan kombinasi pelarut yang dapat menaikkan kelarutan dari zat terlarut disebut *cosolvent* (Martin dkk., 1993).

e. Tegangan Muka

Dengan turunnya tegangan muka, kelarutan semakin mudah karena zat akan mudah terbasahi oleh pelarut.

f. Polimorfi

Bentuk polimorfi biasanya menunjukkan sifat fisika kimia yang berbeda termasuk titik leleh dan kelarutannya. Kejadian bentuk polimorfi dengan obat-obat relative umum dan telah diperkirakan bahwa polimorfi ditunjukkan dengan paling sedikit sepertiga dari senyawa organik (Ansel, 1989).

g. Ukuran Partikel

Ukuran partikel berpengaruh terhadap kelarutan obat. Semakin kecil ukuran partikel semakin besar kelarutan suatu bahan obat (Martin dkk., 1993).

h. Pengaruh Surfaktan

Obat yang bersifat asam lemah dan basa lemah yang sukar larut, dapat dilarutkan dengan bantuan kerja dari zat aktif permukaan dengan menurunkan tegangan permukaan antara zat terlarut dengan mediumnya (Martin dkk., 1993).

Metode yang dapat digunakan untuk menentukan kelarutan suatu zat (Grant dan Brittain, 1995) :

a. Metode agitasi

Solven dan solut zat padat dalam jumlah berlebihan digojog atau diaduk didalam suatu bejana. Suhu percobaan dikontrol, khususnya bagi kelarutan yang sifatnya tergantung pada suhu. Sejumlah larutan yang sudah jenuh dipisahkan dari sistem dengan cara disentrifugasi pada suhu dimana tercapai keseimbangan, difiltrasi menggunakan *glass-wool*, atau cukup dituang untuk kemudian dianalisis dengan metode yang sesuai.

b. Metode kolom air

Suatu kolom dari gelas atau stainless steel dipak dengan solute zat padat atau dengan suatu bahan pendukung. Solven dipompa dengan tekanan gas melewati kolom tersebut. Permukaan kontak yang luas antar solute zat padat dengan solven akan mempercepat tercapainya keseimbangan sehingga solven dijenuhkan kemudian dianalisis.

c. Metode sintesis

Sejumlah solute (atau solven yang sudah diketahui jumlahnya) yang ditimbang ditempatkan dalam wadah yang sesuai kemudian digojog pada suhu konstan. Solven yang sudah diketahui jumlahnya (atau solute yang sudah diketahui

jumlahnya) ditambahkan ke dalamnya secara bertahap sampai mencapai batas kelarutan.

3. Spektroskopi Ultraviolet

Spektroskopi merupakan studi yang mempelajari antaraksi energi cahaya dan materi warna-warna yang tampak dan fakta bahwa orang bisa melihat adalah akibat serapan organik maupun anorganik (Fessenden dan Fessenden, 1986).

Spektrofotometri UV adalah anggota teknik analisis spektroskopik yang memakai sumber radiasi elektromagnetik ultraviolet dekat (190-380 nm) dan sinar tampak (380-780 nm) dengan memakai instrumen spektrofotometer (Mulja dan Suharman, 1995).

Semua molekul dapat mengabsorpsi radiasi dalam daerah UV karena mereka mengandung elektron, baik sekutu maupun menyendiri yang dapat dieksitasikan ke tingkat energi yang lebih tinggi. Panjang gelombang di mana absorpsi itu terjadi, bergantung pada berapa kuat elektron itu terikat dalam molekul itu. Elektron dalam suatu ikatan kovalen tunggal terikat dengan kuat, dan diperlukan radiasi berenergi tinggi atau panjang gelombang pendek, untuk eksitasinya (Day dan Underwood, 2001).

Besarnya absorpsi sinar pada panjang gelombang tertentu dapat dihitung dengan menggunakan hukum Beer. Persamaan ini menyatakan hubungan antara jumlah sinar yang diabsorpsi (A) dengan konsentrasi zat yang mengabsorpsi (c dalam gram/liter) dan panjangnya jalan sinar yang melewati suatu zat (b dalam cm). Persamaan tersebut adalah:

$$A = \epsilon b c \quad (1)$$

dengan ϵ adalah tetapan yang dikenal sebagai daya serap (*absorpsivity*) untuk suatu zat pengabsorpsi tertentu (dalam satuan liter $\text{g}^{-1}\text{cm}^{-1}$). Apabila satuan dari c adalah mol/liter, maka tetapannya dinyatakan sebagai daya serap molar (dalam satuan liter $\text{mol}^{-1}\text{cm}^{-1}$). Daya serap ini tidak hanya bergantung pada molekul yang absorpsinya sedang ditentukan, tetapi juga pada macam pelarut yang digunakan, begitu pula pada temperatur dan panjang gelombang yang digunakan, untuk analisis. Besarnya A disebut sebagai *absorbance* dan hubungannya dengan *transmittance* dari sinar (T) dapat dinyatakan sebagai berikut:

$$A = -\log I_0 / I \log T \quad (2)$$

dengan I_0 merupakan intensitas dari sinar yang diberikan (intensitas sinar masuk) dan I adalah intensitas dari sinar yang melewati sampel (Martin dkk., 1993).

4. Spektroskopi Infra Red (IR)

Spektrofotometri inframerah sangat penting dalam kimia modern, terutama dalam daerah organik. Spektrofotometer ini merupakan alat rutin untuk mendeteksi gugus fungsional, mengidentifikasi senyawa, dan menganalisis campuran. Instrumen yang merekam spektra inframerah tersedia secara komersial dan mudah digunakan secara rutin (Day dan Underwood, 2001).

Interaksi dari radiasi elektromagnetik dengan resonansi vibrasi atau rotasi dalam suatu struktur molekul diistilahkan sebagai spektroskopi inframerah. Pada umumnya radiasi sinar inframerah dalam daerah sekitar $2,5\ \mu\text{m}$ sampai dengan $50\ \mu\text{m}$, yang setara dengan bilangan gelombang 4000 sampai dengan $200\ \text{cm}^{-1}$, digunakan untuk menentukan hampir semua transisi vibrasi atau vibrasi rotasi yang penting. Absorpsi dari radiasi inframerah terjadi hanya jika momen dipol permanent

dari molekul berubah dengan suatu resonansi vibrasi atau rotasi. Kesimetrisan molekul secara langsung mempengaruhi momen dipol permanen. Resonansi ikatan *stretching* atau *bending* dapat mempengaruhi kesimetrisan ini, dengan demikian menimbulkan pergeseran momen dipol. Resonansi secara vibrasi dari molekul seringkali dapat dihubungkan dengan ikatan atau gugus tertentu, resonansi ini berlaku seolah-olah mereka dihasilkan dari vibrasi atau molekul-molekul diatomik. Ini berarti bahwa vibrasi yang dihasilkan dan atom yang sama dihubungkan dengan pita inframerah di atas daerah frekuensi yang kecil, walaupun vibrasi mungkin terjadi di dalam molekul sama sekali berbeda (Martin dkk., 1993).

5. Termodinamika Kelarutan Obat

Termodinamika berkaitan dengan hubungan kuantitatif antara panas dan bentuk lain dari energi, termasuk mekanika, kimia, elektrik, dan energi radiasi. Bila suatu proses berada dalam kesetimbangan, maka pada hakekatnya harga parameter termodinamika dapat ditentukan. Pelarutan adalah juga merupakan proses kesetimbangan yang terjadi antara keadaan larut dan tidak larut.

Persamaan tetapan stabilitas kompleks untuk pembentukan kompleks 1 : 1 dapat ditulis sebagai berikut (Florence and Atwood, 1994) :

$$K = \frac{D_b}{D_f(C_t - D_b)} \quad (3)$$

dengan K adalah tetapan stabilitas kompleks, D_b adalah konsentrasi kompleks, D_f adalah konsentrasi obat bebas dan C_t adalah konsentrasi total bahan pengompleks. Dengan mengetahui kelarutan obat dalam pelarut (D_f) maka harga K dapat ditentukan dengan persamaan Higuchi (Kakemi dkk., 1973) yaitu :

$$K = \frac{\text{slope}}{\text{Intersept}(1 - \text{slope})} \quad (4)$$

Selanjutnya dari harga tetapan stabilitas kompleks ini dapat digunakan untuk menghitung parameter termodinamika yang meliputi beda energi bebas, beda entalpi dan entropi. Beda energi bebas (ΔF) dari proses pelarutan dapat dihitung dengan persamaan berikut (Martin dkk., 1993) :

$$\Delta F = -2,303RT \log K \quad (5)$$

Perubahan Entalpi (ΔH) dari proses pelarutan dapat dihitung dengan persamaan berikut (Martin dkk., 1993) :

$$\log K = -\frac{\Delta H}{2,303R} \times \frac{1}{T} + C \quad (6)$$

Harga (ΔH) diperoleh dengan membuat hubungan antara $\log K$ beberapa suhu percobaan dengan $1/T$ (K^{-1}), sehingga diperoleh angka arah (*slope*) sebesar $-\Delta H/2,303 R$. Harga ΔH^0 akan diperoleh dengan mengalikan $-slope$ dengan $2,303 R$, dimana R adalah tetapan gas yang besarnya $1,987 \text{ kal/mol.derajat}$.

Perubahan entropi (ΔS) dari proses pelarutan akan diperoleh persamaan berikut (Martin dkk., 1993) :

$$\Delta S = \frac{\Delta H - \Delta G}{T} \quad (7)$$

6. Pembentukan Kompleks

Komplek atau senyawa koordinasi menurut definisi klasik, diakibatkan dari mekanisme donor-akseptor atau reaksi asam-basa Lewis antara dua atau lebih molekul kimia yang berbeda. Gaya antar molekul yang terlibat dalam pembentukan kompleks adalah gaya van der Waals dari disperse, dipolar dan tipe dipolar induksi (Martin dkk., 1993).

Penggunaan kompleksan β -siklodekstrin dengan penambahan gugus alkana dan alkil memberikan prospek yang baik dalam upaya peningkatan kelarutan, stabilitas kimia, dan absorpsi bahan obat yang sukar larut dalam air. Dalam larutan, molekul siklodekstrin membentuk struktur dalam dari cincin yang bersifat hidrofobik sehingga akan mengikat gugus hidrofob dari molekul lain, yang biasanya membentuk kompleks 1:1 (Florence dan Atwood, 1994).

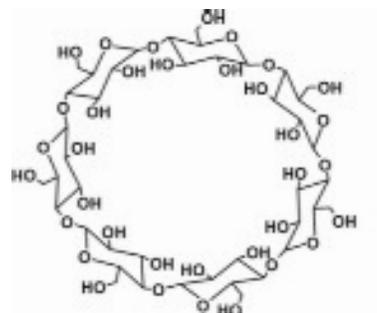
Gaya molekuler yang terlibat dalam pembentukan kompleks adalah gaya van der Waals dari dispersi, dipolar dan tipe dipolar diinduksi. Ikatan hidrogen memberikan gaya yang bermakna dalam beberapa kompleks molekuler dan kovalen koordinat penting dalam pembentukan kompleks logam. Salah satu yang penting dalam pembentukan kompleks molekuler adalah persyaratan ruang. Jika pendekatan dan asosiasi yang dekat dari molekul donor dan molekul akseptor dihalangi oleh faktor ruang, kompleks atau mungkin berbentuk ikatan hidrogen dan pengaruh lain harus dipertimbangkan (Martin dkk., 1993).

Untuk kebanyakan obat, penyesuaian pH bukan merupakan cara yang tepat untuk mempengaruhi larutan. Dalam hal asam atau basa yang sangat lemah, pH yang dibutuhkan mungkin tidak dapat diterima bila dilihat dari pertimbangan fisiologis, atau karena efek ekstrem pH terhadap stabilitas dari adjuvant formulasi (seperti gula dan pemberi rasa) atau dari obat itu sendiri. Kelarutan dari non elektrolit tidak akan untuk semua tujuan praktek dipengaruhi oleh konsentrasi ion hidrogen. Dalam hal ini, jika larutan akan dicapai, hal tersebut harus dikerjakan dan penggunaan kosolven, solubilisasi, fenomena kompleks, atau dalam lingkungan-lingkungan khusus, modifikasi kimia dari obat tersebut menjadi suatu turunan yang lebih mudah larut (Lachman dkk., 1986).

7. Hidroksipropil- β -siklodekstrin

Siklodekstrin merupakan suatu polimer makrosiklik yang terdiri dari molekul-molekul glukosa yang berikatan secara α -1,4. Bentuk molekul tidak berbentuk silindris melainkan berbentuk kerucut terpotong (toroidal). Gugus hidroksil primer terletak pada sisi yang lebih sempit, sedangkan gugus hidroksil sekunder terletak pada sisi lain yang lebih lebar (Loftsson dan Brewster, 1996).

Hidroksipropil- β -siklodekstrin (HPBSD) merupakan derivat dari siklodekstrin yang mempunyai kelarutan dalam air jauh lebih tinggi dibandingkan siklodekstrin yang lain (>50%). HPBSD merupakan zat penambah kelarutan berbagai macam obat tanpa disertai pengendapan kompleks pada konsentrasi yang tinggi. Akumulasi kolesterol dan kolesterol-ester dalam ginjal dapat terjadi pada penggunaan HPBSD secara parenteral, namun kecenderungan kompleks HPBSD untuk mengkristal jauh lebih kecil dari β -siklodekstrin. Selain itu, aktivitas hemolitik sel darah merah HPBSD jauh lebih kecil dibandingkan kompleks dari siklodekstrin induk. Oleh karena itu, HPBSD dapat digunakan secara intravena atau sediaan parenteral lainnya (Bekers dkk, 1991).



Gambar 3. Struktur β -siklodekstrin

HPBSD dapat meningkatkan kelarutan alfaxalone melalui pembentukan kompleks 1 : 1, sehingga aman dari presipitat saat pengenceran setelah injeksi

(Speeters dkk., 2002). HPBSD juga dapat meningkatkan kelarutan NSC-639829, suatu senyawa anti tumor, baik pada pH 7 maupun 1 dan 2 (Jain dkk., 2001).

E. Hipotesis

Pembentukan kompleks hidroklortiazid dengan hidroksipropil- β -siklodekstrin dapat meningkatkan kelarutan hidroklortiazid.