

I. PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Febuxostat merupakan golongan penghambat enzim xantin oksidase non-purin selektif, yang terlibat dalam katabolisme purin (1). Berbeda dari allopurinol, febuxostat membentuk kompleks stabil baik dengan bentuk xantin oksidase yang tereduksi maupun teroksidasi, sehingga lebih efektif dalam menurunkan asam urat serum (2). Selain itu, febuxostat juga digunakan pada pengobatan untuk pasien dengan asam urat refrakter atau yang tidak toleran terhadap allopurinol. Hal ini membuat penggunaan febuxostat sudah mulai dipilih dalam terapi penurunan asam urat (*urate-lowering therapy/ULT*) (3).

Kelarutan febuxostat dalam air hanya sekitar 12,9 µg/mL dan tergolong dalam praktis tidak larut (4). Karena kelarutannya yang rendah membuat obat ini tergolong dalam obat-obatan BCS kelas II dan bioavailabilitas sekitar 75-85% setelah pemberian oral. Hal ini membuat pengembangan febuxostat dalam dunia industri mendapat tantangan (5).

Bioavailabilitas obat yang diberikan secara oral dipengaruhi oleh beberapa faktor. Faktor yang paling sering dikaitkan dengan bioavailabilitas obat yang rendah adalah kelarutan dan permeabilitas obat yang rendah (6). Obat dengan kelarutan rendah dalam air sering membutuhkan dosis tinggi untuk mencapai *therapeutic plasma concentrations* setelah pemberian oral. Kelarutan obat dalam air yang rendah merupakan masalah utama yang dihadapi dalam pengembangan formulasi senyawa kimia baru. Obat yang akan diserap harus terlarut dalam cairan biologis di tempat penyerapan (7).

Masalah kelarutan obat yang buruk dapat diatasi dengan berbagai metode seperti reduksi ukuran partikel, penambahan surfaktan, dispersi padat, dan kompleks inklusi (8). Upaya untuk meningkatkan kelarutan febuxostat telah dilakukan oleh Tang *et al.* (2018) yang menggunakan metode dispersi padat menunjukkan peningkatan kelarutan dan laju disolusi febuxostat dengan bioavailabilitas yang juga meningkat sebesar 1,54 kali dari febuxostat murni (9). Penelitian Rangaraj *et al.* (2019) menghasilkan *self-nanoemulsifying drug delivery*

system febuxostat juga menunjukkan kelarutan dan disolusi yang baik dengan peningkatan bioavailabilitas sebesar 1,5-2 kali dari febuxostat itu sendiri (10). Penelitian Gao *et al.* (2021) menghasilkan kokristal dan garam dengan metode *solvent evaporation*. Menunjukkan peningkatan kelarutan dari bentuk kokristal febuxostat-BIP sebesar 5,15 kali dan bentuk garam febuxostat-3AP sebesar 15,19 kali dari febuxostat murni (11).

Namun demikian, metode-metode tersebut masih terdapat keterbatasan. Metode dispersi padat memiliki stabilitas zat aktif yang rendah terhadap kelembaban dan suhu setelah produk dihasilkan. Hal ini menyebabkan perubahan kristal dan penurunan laju disolusi seiring dengan lama waktu penyimpanan (8). Begitu pula pembentukan kokristal dengan metode *solvent evaporation*, dimana metode ini terbatas untuk manufaktur karena sulit memproduksinya dalam skala besar dan hanya untuk zat aktif yang stabil terhadap pemanasan (12).

Salah satu metode yang terbukti berhasil dalam meningkatkan kelarutan zat aktif obat serta menjamin stabilitas dan umur simpan obat adalah dengan pemanfaatan mesopori berbahan silika. Mesopori silika memiliki distribusi ukuran pori yang dapat divariasikan dan diatur dalam rentang 2-50 nm, luas permukaan spesifik yang tinggi mencapai 1500 m²/g, volume pori yang besar mencapai 1,5 cm³/g, serta keberadaan gugus silanol pada permukaannya yang dapat dimodifikasi untuk mengatur pelepasan obat (13).

Pelepasan obat dengan segera dalam plasma darah dengan kadar yang tinggi dapat mengakibatkan akumulasi kadar obat dalam darah dan sering menimbulkan efek samping. Untuk mengurangi efek samping dari obat dengan pertimbangan untuk mencegah akumulasi kadar obat yang terlalu tinggi dalam darah secara tiba-tiba, diperlukan suatu bentuk alternatif yang dapat digunakan untuk mencegah hal tersebut. Sistem pelepasan terkendali memberikan laju pelepasan yang konstan selama periode waktu tertentu untuk mempertahankan konsentrasi obat dalam rentang terapeutik (14).

Gugus silanol pada dinding permukaan mesopori silika hanya dapat membentuk ikatan hidrogen intermolekul yang lemah dengan obat. Ikatan tersebut tidak cukup kuat untuk menahan obat dan memungkinkannya dilepaskan secara berkelanjutan. Modifikasi permukaan mesopori silika dengan fungsionalisasi

mampu mengubah sifat kimia permukaan yang berdampak pada mekanisme pemuatan dan pelepasan obat (15).

Fungsionalisasi permukaan mesopori silika melalui pembentukan ikatan kovalen dengan gugus organik dapat dilakukan dengan dua metode, yaitu sintesis *post-grafting* dan ko-kondensasi. Bahan mesopori silika yang telah difungsionalisasi ini berpotensi dalam mengatur pelepasan obat secara efisien sehingga dapat meminimalkan efek samping obat yang mungkin terjadi (16). Kehadiran pori-pori dengan ukuran seragam yang dilapisi oleh gugus silanol menjadikan bahan ini mampu berinteraksi dengan berbagai spesies kimia, seperti gugus amin (-NH₂) (17).

Sistem pelepasan terkendali dengan memanfaatkan mesopori berbahan silika ini telah dilakukan oleh Wang *et al.* (2012). Studi ini menggunakan SBA-15 yang difungsionalisasi oleh gugus amin (A-SBA-15) untuk pelepasan terkendali baicalin. Hasil studi tersebut menunjukkan peningkatan kelarutan baicalin baik dalam SBA-15 maupun A-SBA-15. Selain itu, jumlah baicalin yang dilepaskan dari A-SBA-15 meningkat sekitar 6,5 kali daripada jumlah baicalin yang dilepaskan dari SBA-15 murni dalam waktu 72 jam. Pelepasan terkendali baicalin dari A-SBA-15 berkaitan dengan ikatan hidrogen yang terbentuk antara obat dan pembawa (18).

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh dari fungsionalisasi gugus amin pada mesopori silika SBA-15 untuk penghantaran terkendali febuxostat. Fungsionalisasi gugus amin dilakukan dengan menggunakan 3-*Aminopropyltriethoxysilane* (APTES). Mesopori silika SBA-15 yang telah terbentuk dan terfungsionalisasi kemudian dikarakterisasi dengan *nitrogen adsorption-desorption isotherm*, *powder X-ray diffraction* (PXRD), *fourier transformed infrared spectroscopy* (FT-IR), *differential scanning calorimetry* (DSC), dan *scanning electron microscopy* (SEM). Setelah itu, untuk mengetahui laju pelepasan dari febuxostat yang sudah teradsorpsi pada SBA-15 yang difungsionalisasi, maka dilakukan uji disolusi menggunakan alat *dissolution tester*.

1.2 Rumusan Masalah

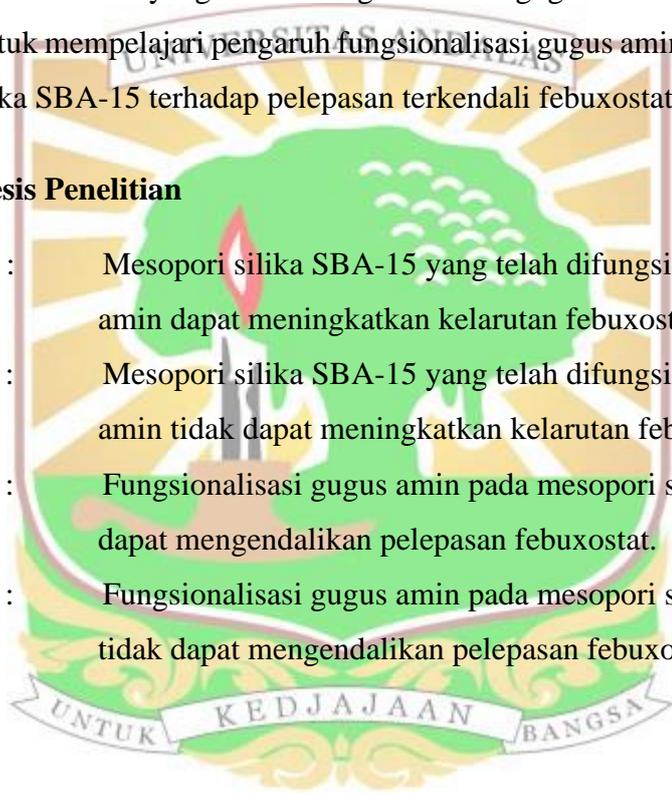
1. Apakah kelarutan febuxostat dapat meningkat dalam mesopori silika SBA-15 yang telah difungsionalisasi gugus amin?
2. Apakah fungsionalisasi gugus amin pada mesopori silika SBA-15 dapat mengendalikan pelepasan febuxostat?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Untuk mempelajari peningkatan kelarutan febuxostat dalam mesopori silika SBA-15 yang telah difungsionalisasi gugus amin.
2. Untuk mempelajari pengaruh fungsionalisasi gugus amin pada mesopori silika SBA-15 terhadap pelepasan terkendali febuxostat.

1.4 Hipotesis Penelitian

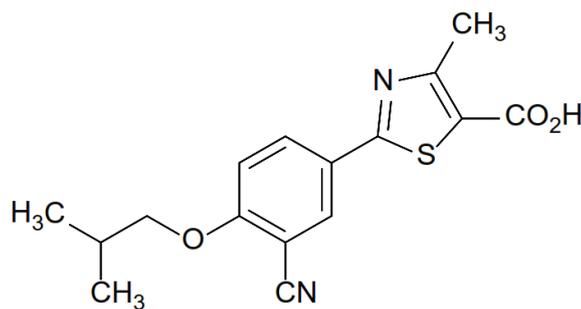
1. H₀ : Mesopori silika SBA-15 yang telah difungsionalisasi gugus amin dapat meningkatkan kelarutan febuxostat.
H₁ : Mesopori silika SBA-15 yang telah difungsionalisasi gugus amin tidak dapat meningkatkan kelarutan febuxostat.
2. H₀ : Fungsionalisasi gugus amin pada mesopori silika SBA-15 dapat mengendalikan pelepasan febuxostat.
H₁ : Fungsionalisasi gugus amin pada mesopori silika SBA-15 tidak dapat mengendalikan pelepasan febuxostat.



II. TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Febuxostat

Febuxostat merupakan golongan penghambat enzim xantin oksidase non-purin selektif, yang terlibat dalam katabolisme purin (1). Enzim xantin oksidase mengkatalisis 2 reaksi yang menghasilkan asam urat dari hipoxantin. Berbeda dari allopurinol, febuxostat membentuk kompleks yang stabil baik dengan bentuk xantin oksidase yang tereduksi maupun teroksidasi, sehingga lebih efektif menghambat fungsi enzim tersebut (2). Febuxostat memiliki nama kimia 2-[3-Cyano-4-(2-methylpropoxy)phenyl]-4-methyl-1,3-thiazole-5-carboxylic acid dengan rumus empiris $C_{16}H_{16}N_2O_3S$ dan berat molekul 316,37 g/mol (19). Struktur kimia febuxostat dapat dilihat pada Gambar 2.1.



Gambar 2. 1 Struktur Febuxostat (19).

Febuxostat memiliki pemerian berupa serbuk kristal berwarna putih, bersifat asam lemah dengan nilai $pK_a = 3,42$ dan praktis tidak larut dalam air dengan kelarutan hanya sekitar $12,9 \mu\text{g/mL}$ pada suhu 37° (20). Kelarutan febuxostat tergantung pada pH, dimana febuxostat merupakan obat asam lemah, yang menunjukkan peningkatan kelarutan pada pH basa (4). Karena kelarutannya yang rendah menyebabkan obat ini diklasifikasikan sebagai obat BCS kelas II dengan bioavailabilitas sekitar 75-85% (5). Jadi, laju kelarutan febuxostat merupakan *rate-limiting step* dalam penyerapan obat ini setelah pemberian melalui rute oral (21).

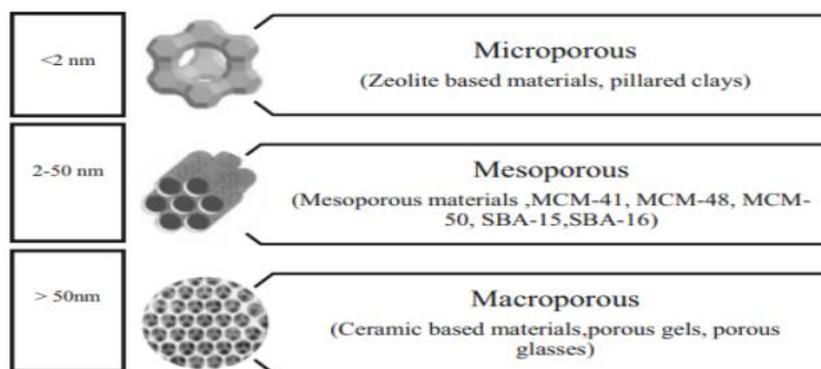
Febuxostat diindikasikan untuk penanganan hiperurisemia jangka panjang pada pasien gout. Obat ini dinilai lebih efektif dalam dosis 40-120 mg per hari dalam menurunkan asam urat serum dibandingkan dengan dosis harian tetap 300 mg allopurinol. Dosis awal febuxostat yang direkomendasikan adalah 40 mg sekali sehari, jika target asam urat serum (<6 mg/dl) tidak tercapai setelah 2 minggu, maka dosisnya ditingkatkan menjadi 80 mg sekali sehari (2). Selain itu, febuxostat juga digunakan pada pengobatan untuk pasien dengan asam urat refrakter atau yang tidak toleran terhadap allopurinol (3).

Febuxostat tidak menunjukkan akumulasi dosis ketika diberikan dalam dosis terapi setiap 24 jam. Konsentrasi maksimum dalam plasma tercapai dalam 1-1,5 jam setelah pemberian. Ikatan protein plasma kurang lebih 99,2% (terutama pada albumin). Febuxostat dieliminasi melalui hati dan ginjal dengan rata-rata waktu paruh ($t_{1/2}$) eliminasi terminal yang nyata sekitar 2 hingga 9 jam (5).

Febuxostat, penghambat enzim xantin oksidase yang selektif, sangat poten menghambat bentuk oksidasi dan reduksi enzim xantin oksidase dengan menduduki *channel site* aktif dan menghalangi akses substrat pada bagian aktif enzim. Pada konsentrasi terapeutik, febuxostat tidak menghambat enzim lain yang terlibat dalam metabolisme purin dan pirimidin (22).

2.2 Mesopori Silika

Bahan berpori diklasifikasikan menjadi tiga kelompok utama berdasarkan ukuran pori yang terbentuk, yaitu mikropori dengan ukuran pori kurang dari 2 nm, mesopori dengan ukuran pori antara 2-50 nm, dan makropori dengan ukuran pori lebih besar dari 50 nm. Perbedaan dari ketiga bahan berpori tersebut dapat dilihat pada Gambar 2.2. Namun di antara ketiganya, mesopori memiliki kontribusi besar karena fungsionalitas molekul kompleks tinggi, yang dapat bergantung pada perubahan konformasi, gerakan, atau difusi yang fleksibel, dan lebih mungkin dipertahankan dalam bahan berpori dengan ukuran mesopori (23).



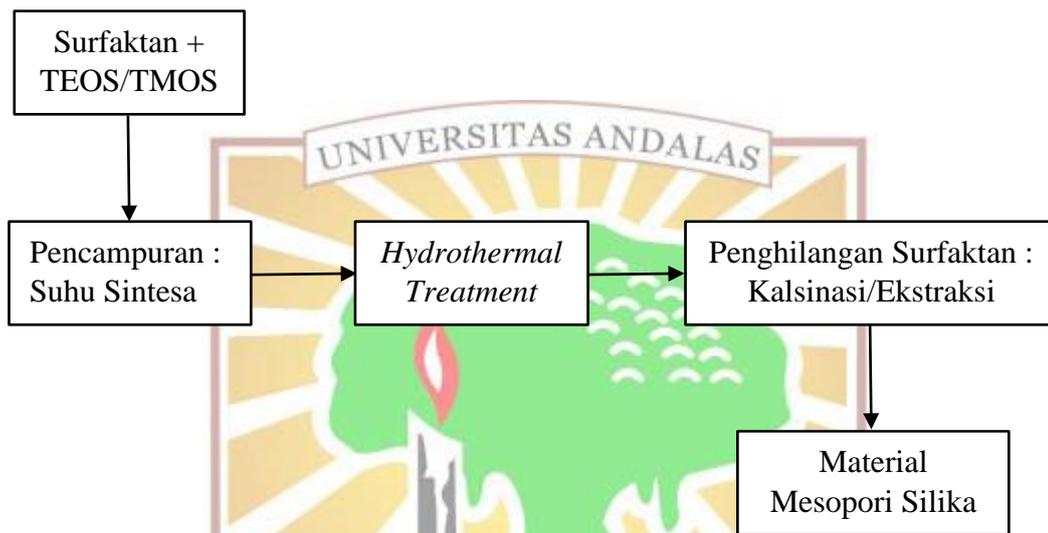
Gambar 2. 2 Klasifikasi Material Berpori (24).

Bahan pembawa anorganik mesopori sudah banyak digunakan dalam penelitian untuk katalisis dan adsorpsi sejak kemunculan pertama mereka pada ilmu material pada tahun 1990-an. Kebanyakan bahan mesopori memiliki susunan pori-pori silinder dua dimensi dengan ukuran seragam yang tersusun sejajar satu sama lain dan dipisahkan oleh dinding tipis. MCM-41 dan SBA-15 adalah mesopori silika yang paling banyak diteliti (25).

Sejak tahun 2001, bahan mesopori mulai banyak dieksplorasi sebagai pembawa untuk pemberian obat oral. Sifat unik yang dimiliki bahan mesopori menjadikan bahan ini cocok sebagai pembawa untuk bahan aktif farmasi. Mesopori memiliki diameter pori antara 2-50 nm yang bisa diatur sedemikian rupa dan memiliki luas permukaan spesifik yang tinggi hingga 1500 m²/g sehingga menghasilkan potensi adsorpsi yang tinggi. Besar volume pori yang cukup tinggi serta adanya gugus silanol pada permukaannya membuat mesopori dapat berfungsi dalam sistem pelepasan obat (26).

Mobile Composition of Matter-41 (MCM-41) dan *Santa Barbara Amorphous-15* (SBA-15) merupakan dua jenis mesopori berbahan silika yang banyak digunakan. *Santa Barbara Amorphous-15* (SBA-15) dengan susunan dua dimensi berbentuk heksagonal, sedangkan jenis lainnya yaitu *Mobile Composition of Matter-41* (MCM-41) memiliki susunan tiga dimensi berbentuk kubik. Mesopori berbahan silika ini disintesis melalui hidrolisis dan kondensasi prekursor silika, seperti tetraetil ortosilikat (TEOS) yang mengelilingi cetakan misel dari surfaktan, kemudian diikuti dengan penghilangan cetakan tersebut melalui kalsinasi atau ekstraksi pelarut (27).

Proses sintesis mesopori silika memiliki tiga tahapan umum. Langkah pertama berupa pencampuran surfaktan dan prekursor silika seperti TEOS/TMOS pada keadaan asam atau basa pada suhu tertentu. Langkah kedua, dilanjutkan dengan proses hidrotermal atau proses pemanasan. Langkah terakhir yaitu menghilangkan surfaktan dengan teknik kalsinasi atau ekstraksi pelarut, misalnya menggunakan etanol asam. Rangkaian proses tersebut dapat dilihat pada Gambar 2.3 di bawah ini.



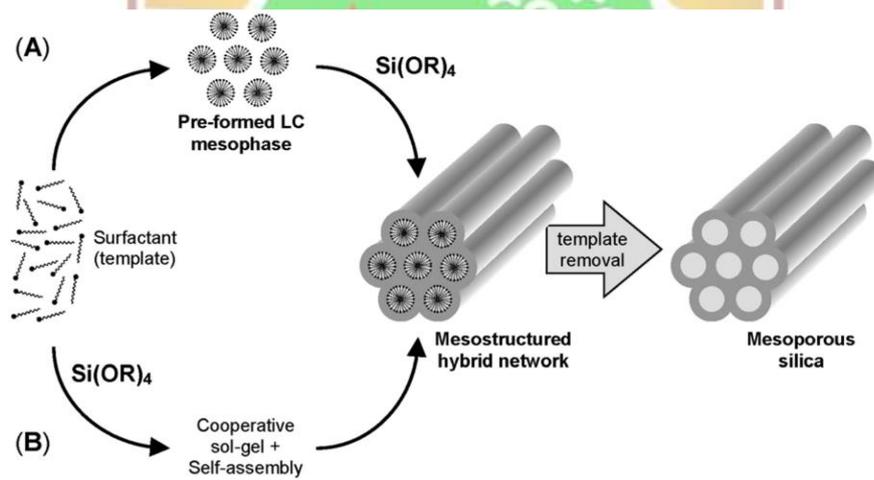
Gambar 2. 3 Proses Pembuatan Mesopori Berbahan Silika (28).

Dalam proses sintesis mesopori, prekursor silika seperti TEOS dilarutkan ke dalam larutan yang mengandung surfaktan. TEOS kemudian mengalami hidrolisis dan kondensasi untuk membentuk larutan yang disebut sol, yang mengandung silikat oligomer dan polimer. Disamping surfaktan dan agregatnya (atau misel), reaksi hidrolisis dan kondensasi prekursor silika mengarah pada pembentukan spesies organik-anorganik (yaitu, surfaktan-silika) yang semakin terpolimerisasi dan membentuk gel sebagai hasil reaksi (29). Bahan gel (surfaktan-silikat) yang terbentuk akhirnya mengendap di dasar larutan. Larutan disaring kemudian dilanjutkan membilas endapan/bahan padat untuk menghilangkan surfaktan dan selanjutnya dilakukan kalsinasi atau ekstraksi untuk menghasilkan bahan mesopori silika (30).

Penghapusan cetakan adalah langkah paling penting dan terakhir dalam sintesis bahan mesopori silika, dan memiliki efek besar pada sifat akhir bahan yang

dihasilkan. Kalsinasi pada suhu tinggi 550°C selama lebih dari 5 jam adalah metode umum untuk menghasilkan pori-pori (24). Metode penghapusan cetakan memiliki pengaruh besar pada stabilitas struktural bahan mesopori dan gugus silanol pada permukaan bahan mesopori (31).

Terdapat beberapa faktor yang mempengaruhi proses pembuatan mesopori silika, diantaranya jenis surfaktan yang dipilih, kecepatan pengadukan, suhu proses, tingkat keasaman, dan konsentrasi ion. Surfaktan yang digunakan berperan sebagai cetakan untuk membentuk struktur mesopori silika, dan pada akhir proses pembuatan, surfaktan tersebut dihilangkan melalui proses kalsinasi atau ekstraksi. Sedangkan kecepatan pengadukan, suhu, dan tingkat keasaman akan mempengaruhi diameter pori, luas permukaan, serta volume pori yang diciptakan. Sintesis mesopori yang lebih jelas dapat terlihat pada Gambar 2.4 di bawah ini.



Gambar 2. 4 Sintesis Mesopori Berbahan Silika (32).

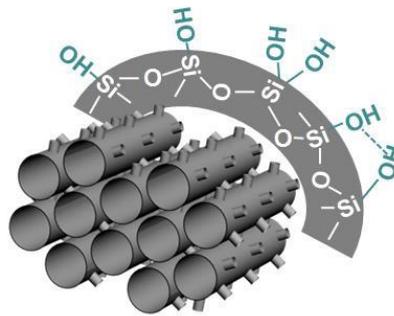
Mesopori berbahan silika sudah cukup populer digunakan untuk meningkatkan kelarutan zat obat yang rendah dalam air dan banyak dimanfaatkan dalam sistem penghantaran obat oral (33). Beberapa obat sukar larut yang diadsorpsi ke dalam mesopori silika menunjukkan peningkatan kelarutan. Obat berada dalam bentuk amorf atau terdispersi secara molekuler pada permukaan mesopori silika sehingga kelarutan dan disolusi obat meningkat, dan lebih baik dibandingkan dengan bentuk kristalnya (28). Kemampuan mesopori untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat yang diadsorpsi disebabkan oleh ukuran pori yang kecil, sehingga bisa mengubah obat dalam bentuk kristal menjadi

bentuk amorf (27). Peningkatan kelarutan menggunakan mesopori silika telah banyak digunakan dalam penelitian untuk obat-obat dengan bioavailabilitas rendah seperti kurkumin (34), tikagrelor (35), albendazol (36).

2.2.1 Santa Barbara Amorphous-15 (SBA-15)

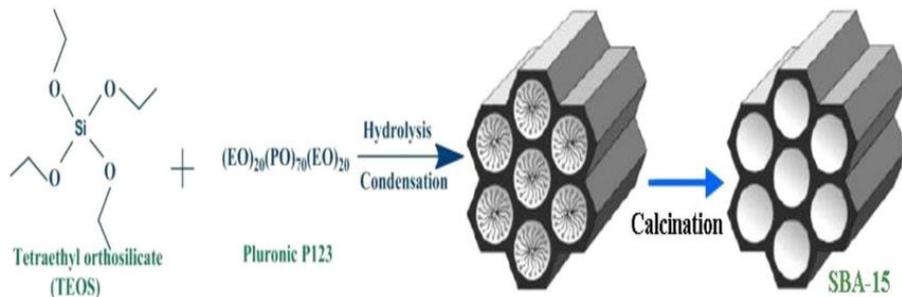
Jenis mesopori yang unik dan sangat stabil di antara bahan jenis SBA adalah SBA-15 karena fitur yang dimiliki oleh bahan ini, seperti luas permukaan yang tinggi, dinding kerangka tebal, dan pori-pori silinder yang memanjang. Penelitian yang dilakukan Stucky *et al.* (1998) menghasilkan bentuk lain dari susunan heksagonal pori-pori; *Santa Barbara Amorphous* (SBA); yang telah menarik minat banyak peneliti karena struktur pori-pori yang terbentuk baik, dengan ukuran pori besar (4,6-30 nm), dinding kerangka tebal, dinding pori tebal, dan stabilitas termal dan hidrotermal yang tinggi, yang membuat mesopori SBA-15 menjadi kandidat yang cocok untuk banyak aplikasi dalam katalisis, adsorpsi, immobilisasi, pengiriman obat dan teknik kromatografi (32).

Penelitian sebelumnya menunjukkan bahwa silika mesopori SBA-15 memiliki sifat struktur yang luar biasa, seperti luas permukaan spesifik yang tinggi, keseragaman diameter pori untuk memungkinkan difusi dan adsorpsi molekul yang lebih besar, dinding pori tebal dan stabilitas hidrotermal yang luar biasa, dan struktur yang sangat menjanjikan (33). Struktur ini dapat dilihat pada Gambar 2.5 di bawah, dengan ikatan kimia Si-O yang berikatan dengan OH. Secara umum, silika SBA menggunakan surfaktan non-ionik sebagai agen pembentuk struktur. Dalam hal ini, *amphiphilic triblock copolymer Pluronic P123* (EO₂₀PO₇₀EO₂₀) dipakai sebagai agen pembentuk struktur untuk menciptakan SBA-15 dengan pori besar yang sangat teratur. SBA-15 yang dihasilkan memiliki dinding pori yang lebih tebal dan struktur berbentuk heksagonal (20). Proses sintesis SBA-15 juga melibatkan penggunaan tetraetil ortosilikat (TEOS) sebagai prekursor silika yang akan membentuk matriks silika mengelilingi cetakan misel (11).



Gambar 2. 5 Struktur Kima SBA-15 (37).

Proses sintesis SBA-15, seperti yang terlihat pada Gambar 2.6, menggunakan surfaktan Pluronic P123 sebagai cetakan. Surfaktan ini telah digunakan untuk tujuan *templating*, karena memiliki sifat yang mirip dengan surfaktan hidrokarbon. Bahan ini akan membentuk misel ketika ditempatkan dalam pelarut selektif seperti air, untuk membentuk misel bulat dan silinder (38). Konsentrasi cetakan atau surfaktan yang sesuai sangat penting untuk sintesis SBA-15 karena ukuran dan struktur pori-pori sangat bergantung pada struktur templat. Penggunaan SBA-15 sebagai adsorben berkaitan dengan kapasitas adsorpsinya. Kapasitas adsorpsi yang lebih tinggi terhadap adsorbat selektif akan lebih disukai (39).



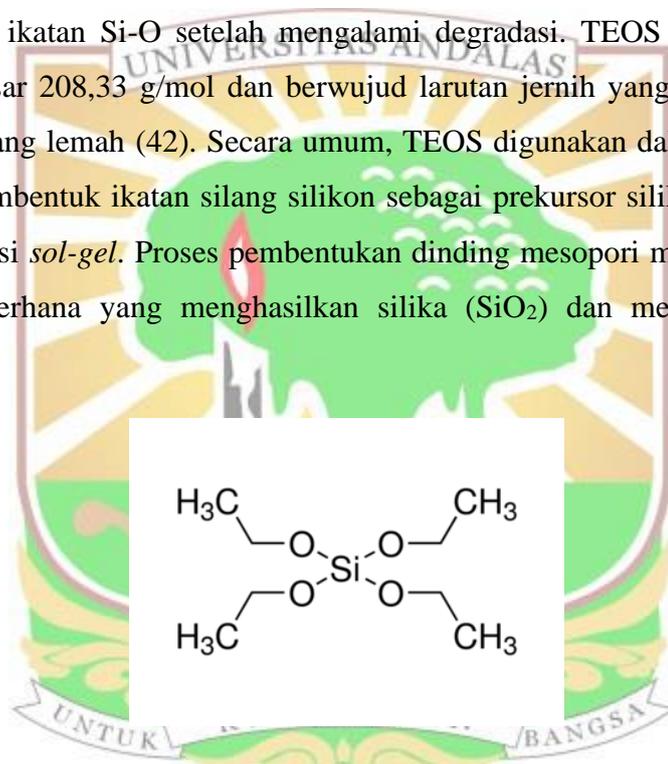
Gambar 2. 6 Representasi Skema Prosedur Sintesis SBA-15 (24).

Kelebihan mesopori silika SBA-15 yang membuat bahan ini lebih dipilih daripada jenis mesopori lainnya adalah: (i) dapat diproduksi dengan mudah dalam rentang suhu yang luas (35-130 °C) menggunakan tetraetil ortosilikat (TEOS) atau natrium silikat yang lebih ekonomis; (ii) ukuran pori dapat disesuaikan (2-30 nm), dengan diameter yang lebih besar (10 nm) dibandingkan dengan MCM-41 (4 nm) yang juga sering digunakan dalam penelitian; (iii) memiliki dinding pori yang lebih

tebal (4 nm) daripada MCM-41 (1 nm) yang diakui meningkatkan stabilitas hidrotermalnya; (iv) menunjukkan beragam morfologi tergantung pada kondisi sintesisnya; (v) mengalami peningkatan luas permukaan spesifik dan volume pori pada SBA-15, serta mesopori yang teratur sehingga memungkinkan difusi dan adsorpsi molekul yang lebih efisien (37, 38).

2.2.2 Tetraetil Ortosilikat (TEOS)

Tetraetil ortosilikat (TEOS), dengan struktur kimia terlihat pada Gambar 2.7, merujuk pada senyawa kimia dengan rumus $(\text{Si}(\text{OC}_2\text{H}_5)_4)$. Senyawa ini akan menghasilkan ikatan Si-O setelah mengalami degradasi. TEOS memiliki bobot molekul sebesar 208,33 g/mol dan berwujud larutan jernih yang tidak berwarna dengan bau yang lemah (42). Secara umum, TEOS digunakan dalam sintesis *sol-gel* untuk membentuk ikatan silang silikon sebagai prekursor silika (SiO_2) dalam kerangka reaksi *sol-gel*. Proses pembentukan dinding mesopori melibatkan reaksi hidrolisis sederhana yang menghasilkan silika (SiO_2) dan melepaskan etanol $\text{C}_2\text{H}_5\text{OH}$ (43).

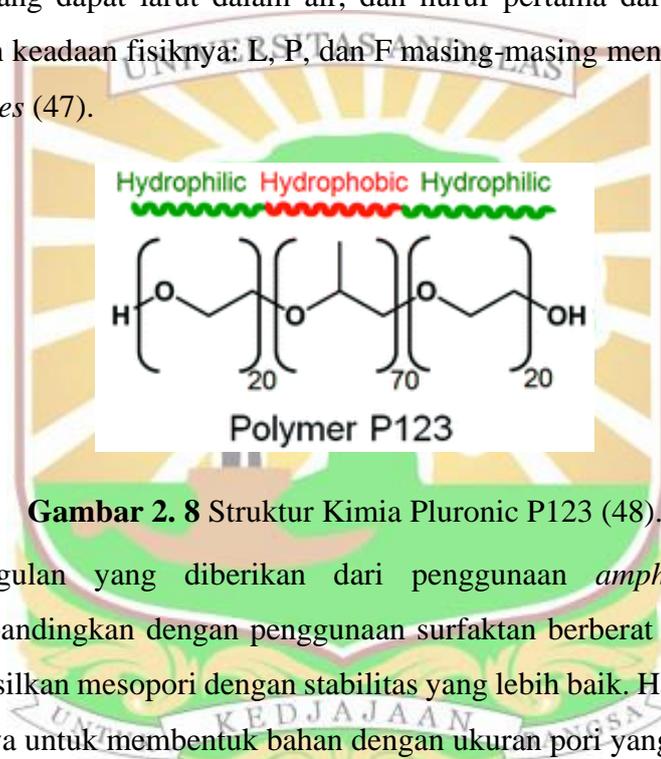


Gambar 2. 7 Struktur Tetraetil Ortosilikat (TEOS) (44).

TEOS umumnya larut dalam campuran air dan etanol, atau metanol, dan reaksi polimerisasinya stabil dalam asam klorida, asetat, atau fosfat. Setelah mengalami hidrolisis, TEOS dapat mengalami polimerisasi dan membentuk bahan hibrida dengan berinteraksi dengan unsur organik melalui ikatan fisik atau kimia. Material hibrida SiO_2 yang dihasilkan memiliki struktur berpori mirip kisi, permukaan kasar, dan setelah diolah pada suhu 140°C, diameter pori dari gel sesuai untuk menyerap air (45).

2.2.3 Pluronic P123

Pluronic, yang juga dikenal sebagai *Poloxamers*, merupakan *amphiphilic triblock copolymer* yang terbentuk dari unit polietilen oksida (PEO) dan polipropilena oksida (PPO), disusun dalam struktur PEO-PPO-PEO seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2.8. Berbagai jenis Pluronic tersedia, bergantung pada karakteristik molekulnya yang diperoleh melalui variasi rasio PPO/PEO dan/atau berat molekul, contohnya adalah F127 (PEO₁₀₀-PPO₆₉-PEO₁₀₀) dan P123 (PEO₂₀-PPO₇₀-PEO₂₀) (46). Struktur Pluronic melibatkan lebih dari lima puluh molekul *amphiphilic* yang dapat larut dalam air, dan huruf pertama dari nama Pluronic mencerminkan keadaan fisiknya: L, P, dan F masing-masing menunjukkan cairan, pasta, dan *flakes* (47).



Gambar 2. 8 Struktur Kimia Pluronic P123 (48).

Keunggulan yang diberikan dari penggunaan *amphiphilic triblock copolymer* dibandingkan dengan penggunaan surfaktan berberat molekul rendah, yakni menghasilkan mesopori dengan stabilitas yang lebih baik. Hal ini disebabkan kemampuannya untuk membentuk bahan dengan ukuran pori yang lebih besar dan dinding yang lebih tebal, sehingga meningkatkan stabilitas hidrotermal. Pluronic P123 juga terbukti mampu membentuk struktur heksagonal dua dimensi dengan susunan teratur (49).

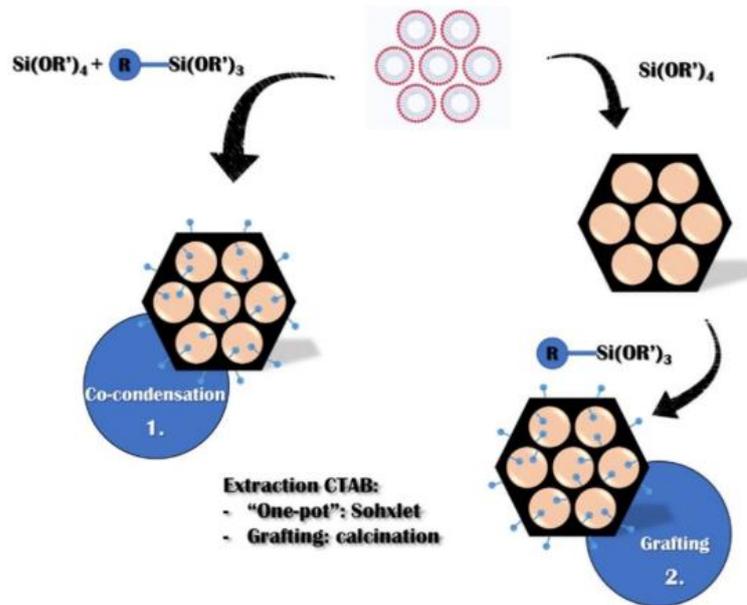
Rangkaian polimer Pluronic terbentuk oleh blok hidrofilik PEO dan blok hidrofobik PPO, polimer Pluronic memfasilitasi pembentukan misel pada atau di atas *critical micelle concentration* (CMC) dan *critical micelle temperature* (CMT). Keseimbangan hidrofilik-lipofilik (HLB) dari kopolimer Pluronic bergantung pada panjang bloknya. Pluronic mendapat perhatian dalam penelitian dibandingkan dengan kopolimer blok konvensional lain karena sifat-sifat mengunggulkannya,

seperti aktivitas permukaan tinggi, kapasitas pemuatan yang besar, tingkat toksisitas yang rendah, serta tingkat imunogenisitas yang minimal, seiring dengan biokompatibilitas dan biodegradabilitas yang sangat baik (50).

2.3 Fungsionalisasi SBA-15

Mesopori silika memiliki potensi dalam aplikasinya di bidang penghantaran obat, bahkan baru-baru ini SBA-15 digunakan sebagai *host* untuk sistem penghantaran obat yang terkontrol (48, 49). Namun, SBA-15 hanya memiliki gugus silanol pada dinding permukaannya, dimana gugus silanol ini hanya dapat membentuk ikatan hidrogen intermolekul yang lemah dengan obat. Oleh karena itu, gugus tersebut tidak cukup kuat untuk menahan obat dan memungkinkannya dilepaskan secara berkelanjutan. Dengan alasan tersebut perlu mensintesis pembawa yang sesuai untuk memiliki interaksi *host-guest* yang spesifik dengan obat, maka dilakukan fungsionalisasi gugus fungsi pada permukaan SBA-15 (15).

Laju penyerapan obat dapat dimodulasi dengan memodifikasi interaksi antara molekul yang terjerap dengan media mesopori silika. Interaksi tersebut dihasilkan dari fungsionalisasi dinding pori, seperti oleh gugus amin, gugus karboksilat, dan gugus tiol. Secara umum, fungsionalisasi permukaan bahan mesopori silika dapat dilakukan dengan dua metode: sintesis *post-grafting* dan kondensasi (53). Perbedaan kedua metode tersebut seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2.9 dibawah ini. Bahan mesopori silika yang telah difungsionalisasi dapat membantu menghantarkan obat secara efisien dan dengan demikian, meminimalkan kemungkinan efek samping obat (16). Dengan adanya pori-pori berukuran seragam yang dilapisi gugus silanol membuat bahan-bahan ini, sebagai *host*, mampu berikatan dengan berbagai spesies kimia, seperti gugus amin (54).

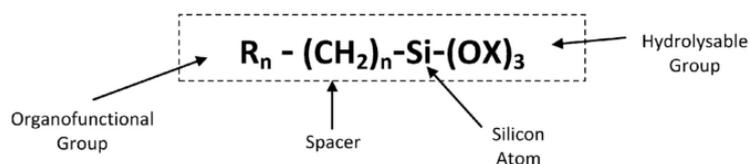


Gambar 2. 9 Fungsionalisasi Mesopori Silika Melalui (1) Ko-kondensasi dan (2) *Grafting* (55)

Pemilihan agen fungsionalisasi yang tepat dapat menghasilkan permukaan pori bagian dalam yang bersifat asam (56), basa, dan juga hidrofobik (57). Bahkan, gugus permukaan yang terfungsionalisasi dapat membentuk ikatan ionik dengan obat. Bahan mesopori yang dimodifikasi dengan gugus amina diaplikasikan sebagai pembawa untuk penyerapan obat dengan sifat asam (58). Sebaliknya, modifikasi permukaan bahan mesopori dengan asam (misalnya dengan gugus karboksilat) meningkatkan sifat penyerapan obat dengan sifat basa (56, 57).

2.3.1 3-Aminopropyltriethoxysilane (APTES)

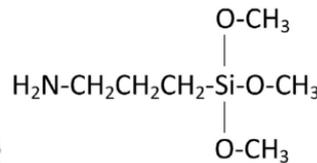
Organosilana adalah molekul berbasis silikon yang memiliki rumus umum $\text{R}^{\prime}(\text{CH}_2)_n\text{Si}(\text{OR})_3$ dengan penyusun seperti yang ditunjukkan pada Gambar 2.10, di mana R^{\prime} adalah gugus organo fungsional dan R adalah gugus alkoksi yang dapat dihidrolisis (61).



Gambar 2. 10 Rumus Umum Organosilana (62).

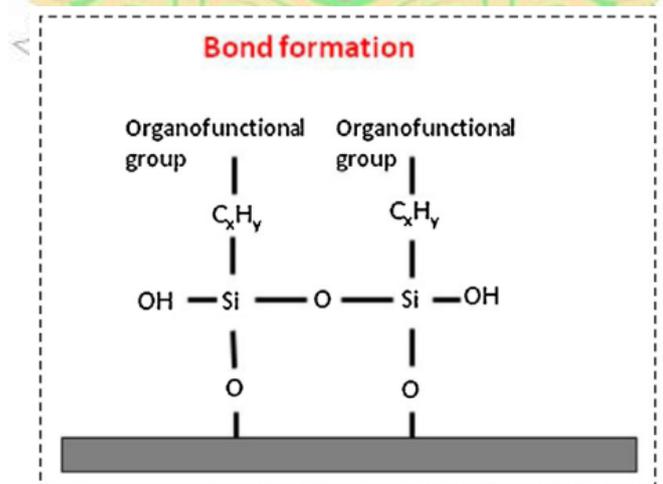
3-aminopropyltriethoxysilane (APTES), dengan struktur kimia terlihat pada Gambar 2.11, adalah molekul organosilana yang sering digunakan dalam proses fungsionalisasi berbasis silana dengan menautkan molekul ke permukaan (62).

$R_2 = \text{Amine} \rightarrow \text{3-aminopropyl-trimethoxysilane (APTES)}$



Gambar 2. 11 Organosilana dengan Gugus Amin (62).

Fungsionalisasi APTES telah dilakukan untuk aplikasi biosensing dan penambahan amin adalah kunci untuk meningkatkan interaksi antara permukaan silika dan obat. Sebelum adsorpsi setiap molekul APTES, gugus OH dihilangkan dari permukaan yang awalnya terhidrosilasi. Bagian aminopropil dari APTES ($\text{NH}_2\text{-(CH}_2\text{)}_3$) kemudian ditautkan pada permukaan Si yang kurang terkoordinasi dan sisanya ($\text{Si-(OCH}_3\text{)}_3$) dihilangkan. APTES yang teradsorpsi sebagai molekul silana menjadi bagian terluar yang terekspos pada permukaan silika (63). Ikatan yang terbentuk pada proses fungsionalisasi permukaan SBA-15 oleh APTES dapat dilihat pada Gambar 2.12 di bawah ini.



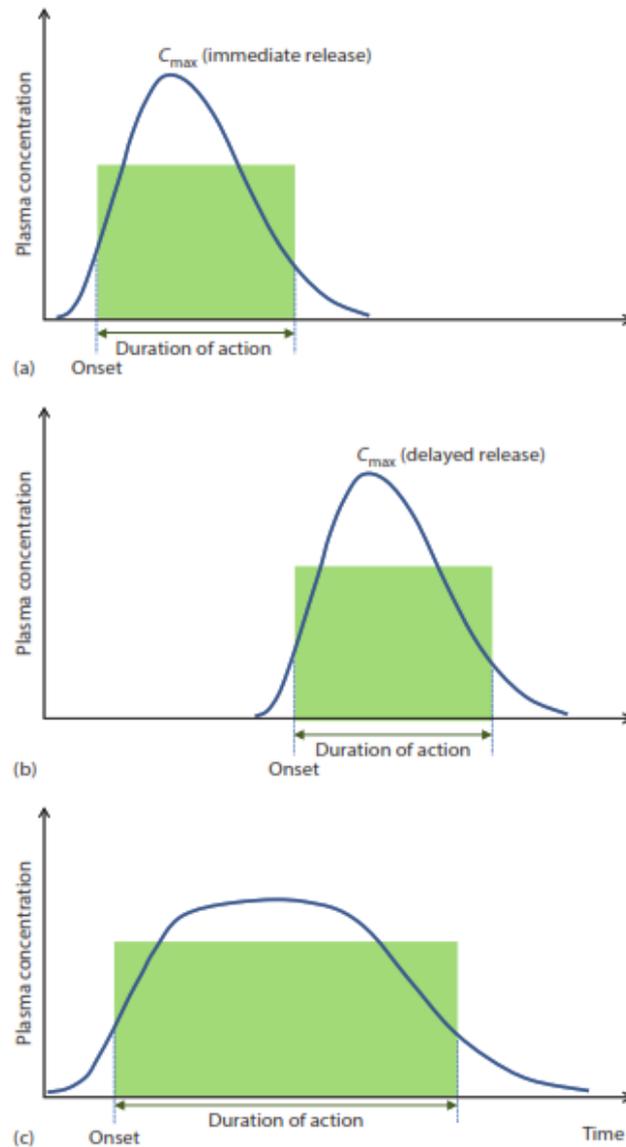
Gambar 2. 12 Representasi Ikatan yang Terbentuk Pada Fungsionalisasi SBA-15 (63).

Fungsionalisasi mesopori silika dengan APTES menghasilkan gugus silana dalam strukturnya, membentuk ikatan kovalen yang stabil antara gugus amin pada APTES dan gugus silanol pada permukaan mesopori silika (64). Modifikasi kimia ini secara signifikan meningkatkan luas permukaan dan volume pori, sehingga menunjukkan kapasitas adsorpsi yang lebih tinggi (65).

2.4 Pelepasan Terkendali

Menurut *United States Pharmacopoeia* edisi 43 tahun 2017 sediaan dengan pelepasan yang dimodifikasi (*modified release dosage form*) dibedakan menjadi pelepasan yang diperpanjang (*extended release*) dan pelepasan yang ditunda (*delayed release*) (66). Sediaan dengan pelepasan yang diperpanjang adalah bentuk sediaan yang memungkinkan frekuensi pemberiannya dapat dikurangi paling sedikit dua kali dibandingkan terhadap pemberian bentuk sediaan konvensional (67). Sediaan lepas tunda adalah sediaan yang melepaskan zat aktifnya pada waktu yang tertunda. Sediaan lepas tunda ditujukan untuk mendapatkan efek lokal di usus atau untuk melindungi lambung dari efek yang tidak diinginkan (68).

Sediaan pelepasan diperpanjang terdiri dari dua jenis, yaitu *sustained release (prolong action)* atau sediaan lepas lambat dan *controlled release (time release)* atau pelepasan terkendali (66). Pelepasan terkendali adalah sediaan yang dapat memberikan kendali terhadap pelepasan zat aktif dalam tubuh. Jenis pelepasan ini akan melepaskan obat sesuai dengan laju yang telah ditentukan untuk waktu yang lama, sehingga kadar obat yang efektif dalam plasma dapat dipertahankan dan dikendalikan selama jangka waktu tertentu (69). Kurva farmakokinetik konsentrasi plasma obat terhadap waktu untuk jenis-jenis sistem pelepasan obat ditunjukkan dalam Gambar 2.13 dibawah ini.



Gambar 2. 13 Profil Konsentrasi Plasma-Waktu Setelah Pemberian Oral (69).

Keterangan :

- a) bentuk sediaan pelepasan segera (*immediate release*)
- b) bentuk sediaan pelepasan ditunda (*delayed release*)
- c) bentuk sediaan pelepasan diperpanjang (*sustained release*)

Sistem pelepasan obat yang terkontrol memberikan beberapa keuntungan. Pertama, dapat mempertahankan kadar obat dalam plasma secara konstan. Hal ini memungkinkan untuk mengurangi frekuensi pemberian obat selama periode

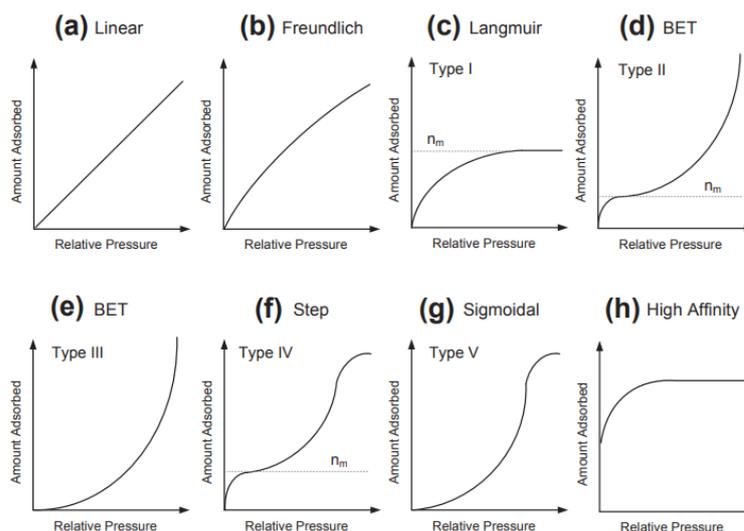
pengobatan sehingga dapat mengurangi efek toksisitas dan efek samping obat. Kedua, meningkatkan kepatuhan penderita sebagai hasil pengurangan dalam jumlah frekuensi pemberian yang diperlukan untuk mempertahankan respon terapi yang diinginkan. Ketiga, memperbaiki efisiensi pengobatan (70).

2.5 Metode Karakterisasi

2.5.1 Nitrogen Adsorption-Desorption Isotherm

Prinsip dasar dari analisis luas permukaan memanfaatkan mekanisme adsorpsi gas, umumnya nitrogen, argon, atau helium, pada permukaan suatu bahan padat. Proses ini selanjutnya akan dinilai pada suhu yang tetap, umumnya pada suhu didih dari gas yang digunakan. Beberapa peneliti telah mengembangkan model perhitungan yang dapat mengubah data yang diperoleh dari instrumen ini, mencakup jumlah gas yang diadsorpsi pada berbagai tekanan dan suhu tertentu (isotermal) menjadi data mengenai informasi luas permukaan, distribusi pori, volume pori, dan aspek lainnya. Metode kerja dari *Brunauer-Emmett-Teller* (BET) *surface area* melibatkan penyerapan gas nitrogen oleh permukaan padat dalam kondisi isotermal dan lingkungan vakum (71).

Hasil uji BET berupa grafik hubungan antara p/p_0 dan transformasi BET. Dari grafik tersebut, didapatkan hasil berupa luas permukaan, ukuran pori, dan volume total pori-pori yang langsung dapat diperoleh. Jika hasil grafik transformasi BET tidak menunjukkan respon linier, maka harus dihitung minimal tiga titik hubungan p/p_0 dengan transformasi BET yang menunjukkan respon linier (72). Terdapat delapan kategori adsorpsi isotermal, seperti yang terlihat pada Gambar 2.14 berikut ini.

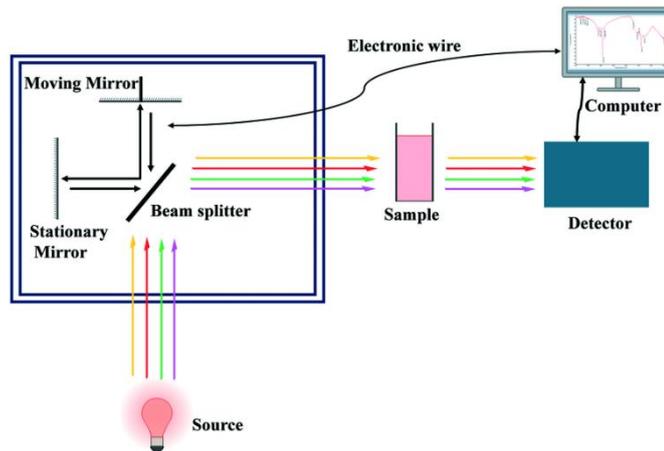


Gambar 2. 14 Diagram Skematik dari Delapan Isoterm Adsorpsi yang Umum Diamati (73).

2.5.2 *Fourier Transform Infrared (FT-IR)*

Spektroskopi *Fourier Transform Infrared* (FTIR) merupakan bentuk spektroskopi getaran yang berguna dalam studi berbagai proses kimia. Dalam kisaran inframerah-menengah (mid-IR), muncul banyak getaran dari berbagai molekul penting seperti asam organik, bahan organik tanah, fase mineral, dan oksianion. Spektroskopi FTIR dapat digunakan pada metode analisis kuantitatif dan juga sebagai alat untuk menentukan jenis ikatan yang ada dalam padatan dan pada permukaan. Getaran molekul dapat dikaitkan langsung dengan kesimetrian molekul, sehingga memungkinkan untuk menentukan dengan tepat bagaimana suatu molekul berikatan pada permukaan atau sebagai komponen dalam fase padat dari spektrum inframerahnya (74).

Analisis dengan FT-IR dapat menunjukkan perubahan atau pergeseran spektrum yang terbentuk. Pada rentang bilangan gelombang 1500 hingga 500 cm^{-1} (daerah sebelah kanan diagram), umumnya mengandung lebih banyak absorban karena molekul cenderung menyerap vibrasi *bending* pada rentang ini. Rentang tersebut dikenal sebagai daerah sidik jari (*fingerprint*), dan setiap senyawa memiliki pola spektrum yang unik di daerah ini (75).



Gambar 2. 15 Skema Alat Spektroskopi FT-IR (76).

Skema instrumen FT-IR dapat dilihat pada Gambar 2.15 di atas. Saat frekuensi tertentu sinar inframerah dilewatkan pada sampel maka senyawa itu akan menyerap frekuensi tersebut. Kemudian detektor akan mendeteksi frekuensi yang tidak diserap oleh senyawa. Frekuensi yang tidak diserap akan dilewatkan oleh sampel dan jumlahnya akan diukur sebagai persen transmittan (77).

2.5.3 Powder X-Ray Diffraction (PXRD)

Difraksi sinar-X adalah suatu teknik analisis yang menggunakan interaksi antara sinar-X dan atom yang tersusun dalam suatu struktur kristal. Analisis XRD merupakan metode yang digunakan untuk mendeteksi keberadaan suatu senyawa dengan menganalisis pola difraksi cahaya yang terbentuk akibat pembiasan berkas sinar-X oleh materi yang memiliki susunan atom dalam kisi kristalnya (78).

Setiap senyawa memiliki susunan atom yang membentuk suatu bidang khusus. Apabila bidang tersebut memiliki bentuk tertentu, maka partikel cahaya (foton) yang datang pada sudut tertentu akan menghasilkan pola pantulan atau pembiasan yang khas. Dengan kata lain, foton yang tiba pada sudut tertentu pada bidang dengan bentuk tertentu akan menghasilkan pola pantulan atau pembiasan yang serupa. Sebagai contoh, bayangan suatu objek akan membentuk pola serupa jika cahaya datang dari sudut yang sama. Karakteristik pola difraksi yang terbentuk menjadi dasar dalam analisis kualitatif untuk membedakan satu senyawa dari yang lain menggunakan instrumen XRD. Pola unik yang muncul dari difraksi cahaya

pada suatu material dapat dianggap sebagai “*fingerprint*” yang berguna untuk mengidentifikasi senyawa yang berbeda (79).

2.5.4 *Scanning Electron Microscope (SEM)*

SEM dapat digunakan sebagai alat untuk mengamati morfologi dari suatu material karena resolusinya yang tinggi. Hasil analisis menggunakan SEM akan memberikan kontribusi pada penelitian tentang efek yang terjadi pada bahan yang digunakan. Proses analisis dengan SEM melibatkan penembakan berkas elektron ke permukaan sampel, dan gambar dihasilkan berdasarkan deteksi elektron yang dipantulkan atau berdasarkan elektron sekunder yang berasal dari permukaan sampel dengan energi rendah sekitar 5-50 eV. Elektron yang dipantulkan dari bagian dalam sampel memberikan informasi tentang komposisi sampel karena elektron yang lebih berat cenderung memantulkan dengan lebih kuat, sehingga tampak lebih terang pada gambar yang terbentuk. Operasi SEM dilakukan dalam kondisi vakum sekitar 10^{-6} bar sehingga elektron hanya berinteraksi dengan sampel yang sedang diuji (79).

Penyiapan sampel untuk pengambilan gambar menggunakan SEM melibatkan beberapa langkah, seperti memastikan bahan memiliki sifat konduktif. Selain itu, sampel harus bebas dari air dan lemak karena alat beroperasi dalam kondisi vakum. Jika sampel bersifat non-konduktif, perlu dilapisi dengan Au atau Pt secara tipis menggunakan teknik *sputtering*. *Sputtering* dilakukan dengan langkah-langkah berikut: (i) membersihkan sampel terlebih dahulu; (ii) mengeringkan sampel dengan vakum jika memungkinkan, karena tidak boleh ada kandungan H₂O pada sampel; (iii) meletakkan sampel pada *holder* dengan ukuran 12 mm atau 25 mm, dan menggunakan *double-sided tape* konduktif untuk menempelkan sampel. Bagian yang akan diteliti ditempatkan pada sudut 45°. Area kontak yang lebih luas menguntungkan dalam proses analisis ini (79).

2.5.5 *Differential Scanning Calorimetry (DSC)*

Analisis menggunakan DSC merupakan teknik analisis yang membandingkan suhu sampel dengan bahan acuan yang sifatnya inert selama berlangsungnya perubahan suhu lingkungan (*furnace*) secara terprogram. Saat

dilakukan pemanasan sampel, suhu sampel dan bahan acuan akan sama bila tidak terjadi peristiwa termal seperti pelelehan, dekomposisi, atau perubahan struktur kristal pada sampel. Akan tetapi, jika terjadi peristiwa termal, suhu sampel bisa berada dibawah (endoterm) ataupun diatas (eksoterm) suhu bahan acuan. Perbedaan itulah yang diukur dan dianalisa pada DSC (79).

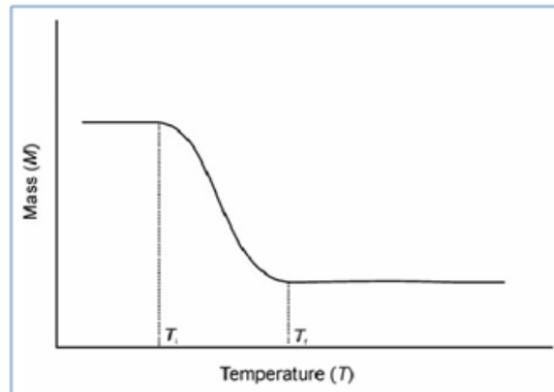
Analisis DSC digunakan untuk mengevaluasi sifat termodinamik dari bahan padat ketika dipaparkan energi termal. Termogram DSC akan menampilkan puncak endotermik dan eksotermik karena proses pelelehan, fase transisi, rekristalisasi, dan dehidrasi (kehilangan molekul air) . DSC mirip dengan DTA (*Differential Thermal Analysis*), yaitu sama-sama menggunakan sampel dan bahan acuan inert, namun sel-nya didesain secara berbeda. Beberapa sel DSC, suhu yang sama dipertahan untuk sampel dan bahan acuan selama proses pemanasan. Input panas yang berlebihan ke sampel atau ke bahan acuan jika sampel mengalami perubahan eksoterm, yang digunakan untuk menjaga keseimbangan diukur. Perubahan suhu antara sampel dan bahan acuan diukur pada sel DSC lain, tapi dengan pengaturan tertentu pada desain sel, respon yang dihasilkan adalah kalorimetrik (80).

2.5.6 Thermogravimetry Analysis (TGA)

Thermogravimetry Analysis (TGA) berfungsi untuk mengukur massa suatu material yang hilang atau bertambah selama proses reaksi. TGA menghasilkan kurva dalam fungsi waktu dan temperatur saat proses pemanasan atau pendinginan dengan profil temperatur tertentu. Pada kurva TGA dapat diidentifikasi suatu sampel mengalami pengurangan massa apabila kurva TG menurun sedangkan terjadi penambahan massa apabila kurva TG naik (78, 79). Pengurangan massa terjadi apabila reaksi yang berlangsung antara lain dehidrasi, pirolisis, dekomposisi, desorpsi, evaporasi dan sebagainya. Analisis termal memberikan sifat seperti entalpi, kapasitas termal, perubahan massa, dan koefisien ekspansi panas (83). Oleh karena itu, berdasarkan informasi tersebut, dapat diidentifikasi reaksi yang terjadi pada sampel uji.

Alat TGA dilengkapi dengan furnace untuk proses pemanasan. Selama prosesnya melibatkan gas sebagai inert yang mengalir diatas sampel dan keluar

melalui jalur pembuangan dengan tujuan untuk mencegah reaksi oksidasi atau reaksi lain yang tidak diinginkan (83).



Gambar 2. 16 Grafik TGA Massa Terhadap Temperature (82).

Selama analisis termogravimetri, massa sampel terus direkam selama rentang waktu dan suhu yang telah ditentukan. Grafik pada Gambar 1 menunjukkan perubahan massa sampel, dimana T_1 menunjukkan temperatur sesaat sebelum terjadi perubahan massa dan T_2 menunjukkan temperatur saat sampel telah mengalami perubahan massa (82). Hasil dari kurva TG memberikan informasi tentang perubahan komposisi sampel, stabilitas termal, dan parameter kinetik untuk reaksi kimia dari sampel (83).

2.5.7 Spektrofotometri UV-Vis

Spektrofotometer UV-Vis merupakan teknik analisis yang dilakukan dengan mengukur panjang gelombang dan intensitas sinar ultraviolet dan cahaya tampak yang diserap oleh sampel. Spektrum UV-Vis memiliki bentuk yang lebar dan hanya sedikit informasi tentang struktur yang bisa didapatkan dari spektrum ini, namun berguna untuk pengukuran secara kuantitatif. Konsentrasi analit dalam larutan bisa ditentukan dengan mengukur absorban pada panjang gelombang tertentu dengan menggunakan hukum *Lambert-beer* (81, 82).

Sinar ultraviolet berada pada rentang panjang gelombang 200-400 nm sedangkan sinar tampak berada pada rentang panjang gelombang 400-800 nm. Sinar ultraviolet jauh memiliki rentang panjang gelombang $\pm 10 - 200$ nm, sedangkan sinar ultraviolet dekat memiliki rentang panjang gelombang $\pm 200-400$

nm. Ketika suatu atom atau molekul menyerap cahaya maka energi tersebut akan menyebabkan elektron pada kulit terluar tereksitasi menuju tingkat energi yang lebih tinggi. Jenis eksitasinya akan berbeda tergantung pada panjang gelombang yang diserap. Sistem yang bertanggung jawab terhadap absorpsi cahaya ini disebut sistem kromofor (84). Spektrofotometri UV-Vis dapat digunakan untuk menentukan sampel dalam berbagai wujud. Sampel harus diubah dulu dalam bentuk larutan jernih. Syarat pelarut yang digunakan untuk pengujian yaitu : (i) sampel harus terlarut sempurna dalam pelarut tersebut ; (ii) pelarut yang digunakan tidak mengandung gugus kromofor yang dapat menyerap sinar yang dipakai oleh sampel; (iii) interaksi antara pelarut dan sampel yang akan dianalisis tidak boleh terjadi ; (iv) serta memiliki tingkat kemurnian yang tinggi. Spektrum UV-Vis berbentuk dua dimensi dimana sumbu x menunjukkan panjang gelombang dan sumbu y menunjukkan absorban (serapan), serta berbentuk seperti pita lebar yang disebabkan oleh transisi elektronik, transisi rotasi elektron dan vibrasi elektron ikatan dalam molekulnya (85).

