

I. PENDAHULUAN

Kelarutan merupakan faktor fisikokimia penting yang mempengaruhi penyerapan dan efektivitas terapi obat. Kelarutan dalam air yang buruk dan laju disolusi obat dalam cairan gastrointestinal yang rendah, akan menyebabkan bioavailabilitas obat rendah pada tubuh. Pengembangan berbagai senyawa obat yang sukar larut air menjadi sediaan oral merupakan tantangan bagi industri farmasi saat ini (Kumar *et al.*, 2009).

Studi biofarmasetika juga memberikan fakta bahwa metoda fabrikasi dan formulasi mempengaruhi bioavailabilitas suatu obat. Sebelum terjadi absorpsi, suatu bentuk sediaan obat mengalami desintegrasi, deaggregasi, dan disolusi terlebih dahulu. Disolusi merupakan proses lepasnya zat aktif obat dari bentuk sediaannya ke dalam medium disolusi sehingga dapat menggambarkan seberapa cepat obat terlepas ke dalam cairan biologis. Laju disolusi dipengaruhi oleh kelarutan obat itu sendiri (Abdou, 1989; Ansel, 1989; Shargel & Yu, 1999). Laju disolusi tersebut merupakan tahap penentu absorpsi (*dissolution-limited absorption*) dari obat-obat yang kelarutannya rendah dalam air (<100 µg/mL) (Hortor & Dressman, 2001).

Pada beberapa tahun terakhir, terdapat 70% dari kandidat obat baru yang menunjukkan kelarutan yang buruk dalam air. 40% dari obat oral dipasaran yang pelepasannya segera (*immediate release*), dikategorikan praktis tidak larut (<100µg/mL) (Takagi *et al.*, 2006).

Valsartan merupakan obat antihipertensi dengan mekanisme kerja sebagai bloker reseptor angiotensin II tipe 1. Obat ini praktis tidak larut dalam air dengan kelarutan 1,406 mg/L (US National Library of Medicine, 2016). Dalam BCS (*Biopharmaceutics Classification System*), valsartan tergolong dalam kelas II yaitu memiliki kelarutan rendah dan permeabilitas tinggi (*low solubility and high permeability drugs*) (Maheswari *et al.*, 2014). Obat-obat BCS kelas II ini memiliki bioavailabilitas yang rendah, dengan absorpsinya dibatasi oleh laju disolusi. Bioavailabilitas valsartan hanya sekitar 23% di dalam tubuh. Oleh karena itu, obat-obat golongan ini perlu ditingkatkan laju kelarutan dan disolusinya (Chowdary *et al.*, 2011; Sweetman, 2009).

Banyak metoda yang telah digunakan untuk penghantaran obat yang sukar larut air seperti pembentukan garam, kokristal, mikronisasi, pembuatan dispersi padat, kompleks inklusi dengan pembawa, *self* emulsifikasi, dan modifikasi pH (Kawabata *et al.*, 2011). Chiou dan Riegelman (1971) mendefinisikan dispersi padat sebagai dispersi satu atau lebih zat aktif dalam suatu pembawa atau matriks yang inert pada keadaan padat. Peningkatan laju disolusi pada sistem dispersi padat disebabkan karena terjadinya pengurangan ukuran partikel obat, pengaruh solubilisasi pembawa, peningkatan daya keterbasahan dan pembentukan dispersi padat obat yang amorf (Verma *et al.*, 2011).

Salah satu metode menarik dan sederhana yang sedang dikembangkan untuk meningkatkan laju pelarutan dan ketersediaan hayati obat-obat yang sukar larut adalah teknik *co-grinding* dengan polimer yang mudah larut air (Vogt *et al.*, 2008; Barzegar *et al.*, 2007). Teknik *co-grinding* merupakan cara sederhana dan ramah lingkungan jika dibandingkan dengan berbagai teknik peningkatan

kelarutan lain karena tidak memerlukan pelarut organik (Garg *et al.*, 2009). Penggilingan bersama senyawa obat yang sukar larut air dengan berbagai polimer akan meningkatkan efek solubilisasi dan ketersediaan hayati obat dengan modifikasi sifat padatan senyawa obat. Pada saat penggilingan padat kristalin akan mengalami transformasi menjadi fase amorf dalam rantai-rantai polimernya (Friedrich *et al.*, 2005).

Polivinilpirolidon atau lebih dikenal dengan PVP merupakan suatu pembawa inert yang nontoksik, larut dalam air dan dapat digunakan untuk meningkatkan laju disolusi. PVP menghambat pertumbuhan kristal pada fase transformasi yang disebabkan adanya agregat diantara kristal obat yang sukar larut (Syukri & Mulyanti, 2007).

Studi terdahulu melaporkan kelarutan valsartan ditingkatkan dengan beberapa metode, seperti rekristalisasi (meningkat 2,1 kali) (Nalluri *et al.*, 2012), pembentukan dispersi padat metode peleburan dengan poloxamer 188 (meningkat 48 kali) (Sharma & Jain, 2010), pembentukan dispersi padat metode pelarutan dengan urea (meningkat 4 kali) dan PEG 6000 (meningkat 5 kali) (Varalakshmi *et al.*, 2015), pembentukan dispersi padat metode *freeze drying* dengan PVP K-30 dan poloxamer 188 (Xu *et al.*, 2014), pembentukan kompleks inklusi metode *freeze drying* dengan β CD (Jensen *et al.*, 2010), dan lain lain. Oleh karena itu, dilakukanlah penelitian ini untuk mengetahui pengaruh pembentukan dispersi padat valsartan menggunakan polimer PVP K-30 dengan metode *co-grinding* terhadap laju disolusi obat. Dispersi padat yang terbentuk dievaluasi dengan analisis difraksi sinar-X (XRD), *Scanning Electron Microscopy* (SEM),

Fourier Transform Infrared (FTIR), distribusi ukuran partikel, perolehan kembali, uji kelarutan dan uji disolusi.

Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat apakah terjadi peningkatan kelarutan dan laju disolusi valsartan dengan pembentukan sistem dispersi padat valsartan-PVP K-30 serta melihat pengaruh konsentrasi PVP K-30 yang ditambahkan terhadap sifat fisikokimia valsartan.

Manfaat penelitian ini adalah dapat memberikan informasi mengenai teknik yang tepat untuk pengembangan sediaan valsartan yang lebih baik, cara peningkatan laju disolusi valsartan dengan pembentukan sistem dispersi padat, serta pengaruh pembentukan sistem dispersi padat dengan menggunakan polimer PVP K-30 pada valsartan.

