

I. PENDAHULUAN

Senyawa obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air (*poorly soluble drugs*) merupakan suatu tantangan dalam perkembangan obat baru. Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia senyawa obat yang penting diperhatikan pada saat memformulasikan suatu bahan obat menjadi bentuk sediaan (Leuner & Dressman, 2000). Kelarutan dari suatu obat akan mempengaruhi bioavailabilitas obat itu sendiri. Obat yang mempunyai kelarutan kecil akan memperlambat laju disolusi obat dan membatasi proses absorpsi gastrointestinal obat karena kecepatan laju disolusi merupakan tahap penentu (*rate-limiting step*) pada proses absorpsi obat tersebut (Shargel *et al.*, 2012). Oleh karena buruknya kelarutan obat di dalam cairan gastrointestinal, maka mengakibatkan bioavailabilitas obat juga akan rendah (Sindhu *et al.*, 2015).

Terdapat beberapa strategi farmasetik untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi bahan obat dalam air, antara lain: modifikasi sifat-sifat fisik bahan obat, penambahan bahan peningkat kelarutan, mikronisasi, pembuatan dispersi padat, pembentukan *prodrugs*, kompleks inklusi obat dengan pembawa, dan modifikasi senyawa obat menjadi garam dan solvat (Retnowati & Setyawan, 2010). Salah satu dari metoda tersebut yang telah dilaporkan memberikan hasil yang baik adalah pembentukan sistem dispersi padat (Patel *et al.*, 2008; Aejaza *et al.*, 2010; Katare *et al.*, 2011).

Konsep dispersi padat ini pertama kali dikemukakan oleh Sekiguchi & Obi pada tahun 1961, dimana suatu dispersi padat dari obat yang sukar larut dalam air

dengan suatu pembawa yang mudah larut dalam air dapat meningkatkan kelarutan obat serta absorpsi bahan obat (Biswal *et al.*, 2009). Sistem dispersi padat dibuat dengan cara mendispersikan bahan obat yang sukar larut dalam air ke dalam suatu matriks atau pembawa inert yang mudah larut dalam air sehingga mengakibatkan pengurangan ukuran partikel, memungkinkan terjadinya kompleksasi dan terbentuknya polimorfi yang lebih mudah larut (Chiou & Riegelman, 1971). Matriks atau pembawa pada sistem dispersi padat yang telah luas digunakan, antara lain: polivinilpirolidon (PVP), polietilenglikol (PEG), manitol, poloxamer dan urea. Sehubungan dengan berkembangnya teknologi ini, penghantaran obat akan terus berkembang dan permasalahan kelarutan obat dapat dipecahkan (Sridhar *et al.*, 2013).

Salah satu metode pembuatan sistem dispersi padat yang cukup banyak digunakan adalah metode pelarutan (*solvent method*). Pada metode ini, dispersi padat dibuat dengan cara melarutkan campuran dua komponen padat dalam suatu pelarut umum dan diikuti dengan penguapan pelarut (Swabrick & James, 1990). Suhu yang digunakan untuk penguapan pelarut biasanya terletak pada kisaran 23-65°C (Leuner & Dressman, 2000). Untuk memperkecil ukuran partikel obat dalam dispersi padat, obat dan pembawa harus tersebar dalam pelarut sehalus mungkin. Oleh karena itu, sebaiknya obat dan pembawa berada dalam keadaan terlarut dalam satu larutan. Pencampuran pada tingkat molekuler ini lebih disukai, karena lebih mengarah kepada sifat disolusi optimal. Keuntungan utama dari metoda pelarutan ini adalah dapat menghindari terjadinya penguraian dari obat atau pembawa karena penguapan pelarut terjadi pada suhu yang relatif rendah sehingga cocok digunakan untuk bahan yang termolabil (Dixit *et al.*, 2014).

Obat yang tergolong *poorly soluble drugs* salah satunya adalah valsartan. Valsartan merupakan derivat dari *tetrazole nonpeptide* yang secara oral selektif dalam menghambat reseptor Angiotensin-II tipe 1 (AT₁) dan menyebabkan penurunan tekanan darah serta digunakan dalam pengobatan hipertensi (Sweetman, 2009; McEvoy & Gerald, 2011). Obat ini tergolong dalam Sistem Klasifikasi Biofarmasetika atau *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) kelas II yang berarti valsartan memiliki kelarutan rendah dalam air namun memiliki permeabilitas yang tinggi (Chowdary *et al.*, 2012). Kelarutan valsartan dalam air adalah sekitar 1,406 mg/L (Pubchem). Obat dengan kelarutan rendah namun permeabilitas yang tinggi ini sering menunjukkan absorpsi gastrointestinal yang rendah karena kelarutan obat yang rendah dalam cairan gastrointestinal dapat menyebabkan bioavailabilitas yang rendah walaupun kemampuannya menembus membrannya tergolong baik (Sathigari *et al.*, 2009). Bioavailabilitas dari valsartan yakni hanya sekitar 23% di dalam tubuh (Siddiqui *et al.*, 2011).

Manitol merupakan eksipien serbaguna yang ideal untuk pengembangan formulasi dan pembuatan berbagai bentuk sediaan. Manitol memiliki kelarutan yang tinggi dalam air dan toksisitas yang lebih rendah sehingga cocok digunakan sebagai pembawa dalam pembuatan dispersi padat. Manitol berbentuk kristal sehingga tergolong ke dalam kelompok pembawa generasi pertama yang dapat digunakan dalam peningkatan laju disolusi obat. Manitol stabil secara kimia dan memiliki tingkat higroskopis yang rendah. Selain itu, manitol juga berfungsi sebagai agen tonisitas (Rowe *et al.*, 2009).

Penelitian terdahulu telah menyatakan bahwa kelarutan dan laju disolusi valsartan dapat secara efektif ditingkatkan dengan cara pembentukan dispersi padat valsartan-manitol dengan metode *kneading* dimana hasilnya dapat meningkatkan kelarutan valsartan sebanyak empat kali (Lakshmi *et al.*, 2011) dan pembentukan dispersi padat valsartan- β -Siklodekstrin dengan metode pelarutan yang hasilnya dapat meningkatkan kelarutan valsartan sebanyak tiga kali (Upadhyay *et al.*, 2014). Selain itu penelitian lain juga menyediakan cara yang menjanjikan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi valsartan yakni pembentukan dispersi padat valsartan-PVP K-30 dan poloxamer 188 dengan metode *freeze drying* (Xu *et al.*, 2014) dan pembentukan dispersi padat valsartan-poloxamer 188 dengan metode pelelehan (Sharma & Jain, 2010). Namun studi dispersi padat valsartan-manitol menggunakan metode pelarutan belum ada dilaporkan.

Oleh karena itu, pada penelitian kali ini dilakukan pembentukan dispersi padat valsartan-manitol dengan metode pelarutan dengan perbandingan 1:1, 1:3, dan 1:5 yang bertujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan manitol sebagai pembawa terhadap sifat fisikokimia valsartan dan mengetahui pengaruh pembentukan dispersi padat valsartan-manitol terhadap kelarutan dan laju disolusi valsartan.

Manfaat penelitian ini adalah memberikan informasi mengenai teknik yang tepat untuk pengembangan sediaan valsartan yang lebih baik dan juga memberikan informasi mengenai cara peningkatan laju disolusi dari valsartan dengan pembentukan sistem dispersi padat.