

I. PENDAHULUAN

Valsartan merupakan antagonis reseptor angiotensin II (*Angiotensin II reseptor antagonist/ARB*) yang digunakan dalam penanganan penyakit hipertensi. Secara umum, antagonis reseptor angiotensin II seperti valsartan berikatan dengan reseptor angiotensin II tipe 1 (AT1) dengan afinitas tinggi yang menyebabkan penghambatan aksi angiotensin II pada otot polos pembuluh darah, sehingga menyebabkan penurunan tekanan darah arteri (Sweetman, 2009).

Valsartan merupakan golongan kelas II berdasarkan *Biopharmaceutical Classification Sistem* (BCS) dengan kelarutan yang rendah namun permeabilitas yang tinggi (Chowdary & Naresh, 2012). Obat dengan kelarutan rendah namun permeabilitas yang tinggi ini sering menunjukkan absorpsi gastrointestinal yang rendah karena buruknya kelarutan obat dalam cairan gastrointestinal yang menyebabkan bioavailabilitas obat oral yang rendah (Venkates, K. *et al.*, 2009).

Bioavailabilitas dari obat yang kelarutan dalam air rendah sering dibatasi oleh laju disolusi yang dikendalikan oleh luas permukaan yang tersedia untuk terdisolusi. Semakin besar luas permukaan, maka laju disolusi juga akan tinggi. Karena peningkatan luas permukaan terjadi dengan penurunan ukuran partikel, maka metode untuk mengurangi ukuran partikel dapat dilakukan secara konvensional seperti triturasi, *grinding*, *ball milling*, mikronisasi energi fluida, pembentukan garam dan presipitasi (Chivate *et al.*, 2013). Meskipun metode konvensional ini telah umum digunakan untuk meningkatkan laju disolusi obat, tapi ada batasan praktis dalam teknik ini, sehingga bioavailabilitas yang diinginkan tidak tercapai.

Ketersediaan obat yang diberikan secara oral bergantung terutama pada kelarutannya dalam saluran cerna dan permeabilitas obat melewati membran sel saluran cerna. Molekul obat harus berada dalam bentuk terlarut agar dapat ditransportasikan melewati membran biologi.

Sejumlah metode yang digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat sukar larut dalam air, diantaranya : memperkecil ukuran partikel, teknologi nanosuspensi, surfaktan, pembentukan garam dan pengaturan pH. Salah satu metode yang dikembangkan oleh Sekiguchi dan Obi (1962) adalah pembentukan sistem dispersi padat.

Sistem dispersi padat didefinisikan sebagai dispersi dari satu atau lebih bahan aktif di dalam pembawa inert atau matrik pada keadaan padat yang dipreparasi secara peleburan, pelarutan dan cara pelarutan-peleburan (Chiou dan Riegelman, 1971). Sistem dispersi padat adalah salah satu cara yang efektif untuk meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut dalam air. Dalam pembuatan sistem dispersi padat ini, sangat penting memahami sifat-sifat fisikokimia obat dan pembawa yang cocok agar dapat meningkatkan laju disolusi obat. Dengan berkembangnya teknologi ini, penghantaran obat akan terus berkembang dan permasalahan kelarutan obat dapat dipecahkan (Sridhar *et al.*, 2013).

Manitol merupakan salah satu pembawa yang dapat digunakan dalam peningkatan laju disolusi. Manitol termasuk ke dalam kelompok senyawa gula. Manitol memiliki kelarutan dalam air yang tinggi disebabkan karena banyaknya gugus OH pada strukturnya. Selain itu, manitol dan golongan gula lainnya memiliki toksisitas yang lebih rendah sehingga bisa digunakan sebagai pembawa (carier) dalam pembuatan dispersi padat. Titik leleh dari manitol tinggi yaitu 165-

168°C dan terdekomposisi pada suhu di atas 250° C. akan tetapi, kelarutan manitol dalam pelarut organik rendah (Nikghalb *et al.*, 2012).

Co-grinding merupakan salah satu teknik penggilingan yang dapat digunakan dalam pembuatan sistem dispersi padat. *Co-grinding* senyawa obat yang sukar larut air dengan berbagai polimer akan meningkatkan efek solubilisasi dan ketersediaan hayati karena modifikasi sifat padatan senyawa obat. Pada saat penggilingan padatan kristalin akan mengalami transformasi menjadi fase amorf dalam rantai-rantai polimer (Friedrich *et al.*, 2005). *Co-grinding* menyebabkan terjadinya perubahan sifat padatan senyawa obat. Mekanisme peningkatan kelarutannya yaitu pengurangan ukuran partikel, perubahan bentuk kristal menjadi amorf dan pembentukan kompleks yang larut (Zhong *et al.*, 2013). Jika dibandingkan dengan berbagai teknik peningkatan kelarutan lain, teknik *co-grinding* merupakan cara yang sederhana dan ramah lingkungan karena tidak memerlukan pelarut organik (Barzegar *et al.*, 2010).

Penelitian yang berkaitan dengan peningkatan kelarutan dan laju disolusi valsartan telah dilakukan diantaranya yaitu peningkatan kelarutan dan bioavailabilitas valsartan dengan teknik dispersi padat menggunakan berbagai pembawa. Pembawa (*carrier*) yang digunakan yaitu PEG 6000 dan PVP K 30 dengan rasio untuk masing-masing pembawa yaitu 1:1, 1:3, 1:5 (Lakshmi *et al.*, 2013). Penelitian lain juga menyatakan peningkatan laju disolusi valsartan dalam bentuk dispersi padat. Pada penelitian ini digunakan pembawa yaitu skimmed milk powder (Venkates, K. *et al.*, 2009) serta penelitian lainnya menggunakan manitol sebagai pembawa dengan *kneading method* (Raviteja *et al.*, 2013).

Pada penelitian ini dilakukan pembentukan sistem dispersi padat valsartan dengan manitol yang digunakan sebagai pembawa yang memiliki kelarutan dalam air yang tinggi dan juga toksisitas rendah, dengan tujuan dapat meningkatkan

kelarutan dari valsartan sehingga dapat pula meningkatkan laju disolusinya. Karakterisasi dari dispersi padat yang terbentuk dilakukan dengan analisis analisis distribusi ukuran partikel, analisis *Scanning Electron Microcopy* (SEM), analisis difraksi sinar-X, analisis *Fourier Transform Infrared* (FTIR) dan uji disolusi.

Penelitian yang dilakukan bertujuan untuk melihat pengaruh penambahan *carrier* terhadap sifat fisiko kimia valsartan dan Untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi valsartan dengan pembentukan dispersi padat.

Manfaat dari penelitian ini adalah Memberikan informasi mengenai teknik yang tepat untuk pengembangan sediaan valsartan yang lebih baik , memberikan informasi mengenai cara peningkatan laju disolusi dari valsartan dengan pembentukan sistem dispersi padat dan memberikan informasi pengaruh pembentukan sistem dispersi padat dengan menggunakan *carrier* manitol pada valsartan.

