

## I. PENDAHULUAN

### 1.1 Latar Belakang

Kelarutan dalam air dari suatu zat aktif farmasetik memainkan peranan penting dalam disolusi, absorpsi, dan bioavailabilitasnya (Jagadeesan & Radhakrishnan, 2013). Kelarutan merupakan salah satu sifat fisikokimia obat yang penting dalam meramalkan derajat absorpsi obat dalam saluran cerna. Obat-obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air (*poorly soluble drugs*) seringkali menunjukkan ketersediaan hayati dan laju disolusi yang rendah (Bekers *et al.*, 1991; Shargel *et al.*, 2012).

Telmisartan merupakan suatu obat anti hipertensi golongan *angiotensin receptor blockers* (ARB) yang merupakan suatu antagonis reseptor angiotensin II tipe-1 (AT1) yang menghambat stimulasi reseptor AT1 angiotensin II tanpa mempengaruhi reseptor lain yang berkaitan dalam regulasi kardiovaskular (Gosse, 2006; Singh *et al.*, 2013). Zat ini dikategorikan dalam BCS (*Biopharmaceutical Classification System*) kelas II dengan kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang tinggi. Masalah utama obat ini adalah rendahnya kelarutan dalam cairan biologis yang mengakibatkan buruknya bioavailabilitas setelah pemberian oral (Singh *et al.*, 2013). Oleh karena itu diperlukan upaya untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi telmisartan.

Beberapa penelitian telah dilakukan untuk meningkatkan kelarutan dan disolusi telmisartan diantaranya, penggilingan bersama telmisartan-*polyvinyl alcohol* (Issac *et al.*, 2016), pembentukan dispersi padat telmisartan menggunakan

HPMC dan PVP K-30 dengan proses *supercritical anti-solvent* (Park *et al.*, 2013), pembentukan dispersi padat telmisartan menggunakan polimer berbeda, Eudragit E100, Soluplus, PVP K25, dan HPMC E5 dengan metode pelelehan-pendinginan (Dukeck *et al.*, 2013), penggilingan mekanik pada pembentukan, perubahan kristal dan sifat disolusi dari kompleks inklusi telmisartan dan  $\beta$ -cyclodextrins (Borba *et al.*, 2015); pembentukan dispersi padat telmisartan menggunakan polimer poloxamer 407 dan PEG 6000 sebagai pembawa hidrofilik dengan metode pelelehan dan penguapan pelarut (Hayder & Mowafaq, 2015).

Berbagai strategi digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan laju disolusi zat aktif yang sukar larut dalam air dan dispersi padat merupakan salah satu pendekatan yang efektif. Metode ini dapat diartikan sebagai pendispersian molekul zat aktif dalam satu atau lebih pembawa hidrofilik, dalam mekanisme ini diantaranya melibatkan pengurangan ukuran partikel, meningkatkan kebasahan zat aktif oleh *carrier*, pembentukan kompleks yang dapat larut, dan pembentukan zat aktif amorf. Dalam dispersi padat, polimer hidrofilik juga memainkan peranan penting dalam menghambat kristalisasi dari zat aktif melalui proses *molecular mobility*. Semua hal tersebut dianggap efektif untuk meningkatkan disolusi obat BCS kelas II (Kawabata *et al.*, 2011; Riekes *et al.*, 2014).

*Co-grinding* merupakan metode yang terdiri dari proses yang relatif sederhana dan mudah dilakukan serta waktu yang dibutuhkan relatif lebih singkat. Metode ini dapat digunakan untuk menghasilkan material amorf atau untuk menghasilkan ketercampuran antara zat aktif dengan zat pembawa (Riekes *et al.*, 2014). *Co-grinding* menyebabkan terjadinya perubahan sifat padatan senyawa

obat. Mekanisme peningkatan kelarutan dan disolusi dari dispersi padat *co-grinding* dapat terjadi melalui pengurangan ukuran partikel, perubahan bentuk kristal menjadi amorf, peningkatan sifat pembasahan dari partikel obat, pengurangan agregasi partikel obat atau kombinasi beberapa mekanisme tersebut (Barzegar *et al.*, 2010; Zhong *et al.*, 2013).

HPMC (*hydroxypropylmethylcellulose*) atau dikenal dengan nama *hypromellose* adalah suatu polimer non ionik yang larut air, merupakan campuran selulosa dan eter. HPMC merupakan pembawa yang baik dalam dispersi padat, yang mampu meningkatkan aspek biofarmasetik dari banyak zat aktif. (Riekes *et al.*, 2014).

Tujuan penelitian ini adalah untuk melihat apakah terjadi peningkatan kelarutan dan laju disolusi telmisartan dengan pembentukan sistem dispersi padat telmisartan-HPMC E5LV serta melihat pengaruh konsentrasi HPMC E5LV yang ditambahkan terhadap sifat fisikokimia telmisartan.

Manfaat penelitian ini adalah untuk memberikan informasi mengenai teknik yang tepat untuk pengembangan sediaan telmisartan yang lebih baik, cara peningkatan kelarutan dan laju disolusi telmisartan dengan pembentukan sistem dispersi padat, serta pengaruh pembentukan sistem dispersi padat menggunakan polimer HPMC E5LV dengan metode *co-grinding* pada telmisartan.

Pada penelitian ini dilakukan pembuatan dispersi padat telmisartan- HPMC E5LV menggunakan alat *planetary ball mill* dengan perbandingan 1:2, 1:1, 2:1 (b/b) bertujuan memodifikasi sifat padatan suatu obat sehingga nantinya dapat diketahui interaksi dan dampaknya terhadap kelarutan dan disolusi telmisartan.

Hasil yang diperoleh kemudian dikarakterisasi dengan *Scanning Electorn Microscope* (SEM), analisis difraksi sinar-X, *Differential Scanning calorimetry* (DSC), *Fourier Transform Infrared* (FTIR), perolehan kembali, uji kelarutan, dan uji disolusi yang akan diukur absorbannya menggunakan spektrofotometer UV-VIS

