

BAB I. PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Aspek biofarmasetik dalam formulasi sediaan obat selalu dipengaruhi oleh faktor fisikokimia, salah satunya yaitu kelarutan. Kelarutan mempunyai peran penting dalam meramalkan derajat absorpsi obat dalam sirkulasi cerna. Obat yang kelarutannya rendah dalam air (*poorly soluble drugs*) bioavailabilitasnya rendah serta disolusi rendah merupakan tahap penentu pada proses absorpsi obat (Leon Sharger, 2016).

Kelarutan dan laju disolusi bahan aktif farmasi dalam cairan saluran cerna mempengaruhi derajat penyerapan dan bioavailabilitas dalam sirkulasi sistemik. Jumlah bahan aktif farmasi yang memasuki sirkulasi sistemik dan kecepatannya berkorelasi secara proporsional dengan kemanjuran terapeutiknya. Kelarutan dan laju disolusi dipengaruhi oleh berbagai parameter antara lain sifat fase padat (kristal, amorf, atau polimorf), ukuran dan luas permukaan partikel penyusunnya, serta penambahan eksipien yang meningkatkan laju disolusi (seperti polimer hidrofilik, surfaktan, dan siklodekstrin) (Umar *et al.*, 2022).

Noyes dan Whitney (1897) menyebutkan bahwa faktor utama yang menentukan laju disolusi adalah kelarutan obat dalam air. Obat-obat yang kelarutannya rendah dalam air sering menimbulkan masalah pada proses absorpsinya, karena obat dapat diabsorpsi oleh tubuh jika sudah terdistribusi secara molekular (Sultan dkk, 2019). Banyak sekali obat-obat yang memiliki kelarutan yang rendah salah satunya adalah atorvastatin kalsium.

Atorvastatin kalsium adalah antihiperlipidemia golongan statin dengan menghambat HMG-koA reduktase dan termasuk BCS (*biopharmaceutical class system*) II yang memiliki permeabilitas tinggi dan kelarutan yang rendah (Sarker *et al.*, 2018). Atorvastatin kalsium paling banyak diresepkan karena merupakan inhibitor selektif reduktase HMG-CoA dan digunakan sebagai garam kalsium untuk mengobati hiperlipidemia (Ali & Al-khedairy, 2019). Atorvastatin kalsium memiliki bioavailabilitas oral yang rendah (12%), karena bioavailabilitas yang rendah dapat dijadikan indikasi bahwa obat tersebut mempunyai laju disolusi rendah dapat mengakibatkan penurunan daya absorpsi, peningkatan bioavailabilitas dari obat yang

memiliki kelarutan rendah, merupakan salah satu tantangan dalam aspek pengembangan formulasi obat. Salah satu cara untuk meningkatkan laju disolusi adalah dengan mengurangi ukuran partikel, yang akan meningkatkan total luas permukaan, sehingga obat akan mudah melarut (Anwar *et al.*, 2011).

Dilihat dari kelarutannya yang praktis tidak larut dalam air, maka perlu dilakukan suatu usaha untuk meningkatkan kecepatan kelarutan dari atorvastatin kalsium untuk meningkatkan bioavailabilitas dari obat. Beberapa metode dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat. Salah satu metode sederhana yang dikembangkan oleh Sekiguchi dan Obi pada tahun 1962 adalah pembentukan sistem dispersi padat dalam pembawa yang mudah larut (Chiou, WL, Riegelman S. 1971).

Sistem dispersi padat adalah sistem dispersi yang terdiri dari satu atau lebih komponen aktif hidrofobik yang didistribusikan ke seluruh matriks hidrofilik. Keuntungan dari dispersi padat merupakan teknologi dengan metode sederhana yang dapat meningkatkan kecepatan melarut zat-zat yang sukar larut, peningkatan laju disolusi dan bioavailabilitasnya (Chiou & Riegelman, 1971). Pada beberapa penelitian sebelumnya telah melakukan pembuatan dispersi padat atorvastatin kalsium diantaranya pembentukan sistem dispersi padat atorvastatin kalsium polimer HPMC SLS dengan perbandingan 1:1:0,1 dengan hasil persentase disolusi 90 % (Kwon *et al.*, 2019), dan pada penelitian (Narasaiah *et al.*, 2011) atorvastatin-PEG 6000 dengan metode *dropping method* 1:3 dengan hasil persentase disolusi 77,63 %. Pada penelitian ini, polimer yang digunakan yaitu polivinilpirolidon K-30. Polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) merupakan salah satu polimer hidrofilik yang dapat digunakan sebagai pembawa pada pembuatan dispersi padat dan merupakan pembawa yang efisien pada dispersi padat dengan kelarutan rendah (Patel *et al.*, 2015).

Salah satu metode dispersi padat yang digunakan pada penelitian ini adalah penguapan pelarut (*Solvent method*) dan metode pengeringan dengan *spray drying*. *Solvent method* adalah metode pelarutan dengan menggunakan kosolven untuk membuat dispersi padat yang baik atau melarutkan obat dan pembawa secara bersama, dan kemudian menguapkan pelarut dengan evaporasi (Van Drooge, 2006). *Spray drying* merupakan salah satu teknik pengeringan pada metode pelarut

(*solvent method*), teknik *spray drying* berlangsung cepat sehingga metode ini efisien untuk memberikan hasil dispersi padat yang lebih baik. Hasil yang diperoleh menunjukkan ukuran partikel yang seragam, dikarenakan senyawa dan pembawa akan diubah menjadi partikel halus yang sama besar. Metode ini lebih menguntungkan dibandingkan metode dispersi padat lain karena kemampuannya membentuk struktur amorf dan memperluas permukaan zat (Paudel *et al.*, 2012).

Pada penelitian ini dilakukan pembuatan dispersi padat atorvastatin kalsium dengan menggunakan polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) sebagai polimer menggunakan metode penguapan pelarut dan metode *spray drying*. Kemudian sistem dispersi padat ini dilihat perbandingan karakteristik, kelarutan, disolusi pada setiap formula. Hasil yang diharapkan adalah kelarutan atorvastatin kalsium menjadi lebih baik sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitasnya.

B. Rumusan Masalah

1. Apakah metode penguapan pelarut dan metode *spray drying* dapat membentuk dispersi padat atorvastatin kalsium dan polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) ?
2. Apakah terjadi perubahan karakteristik, peningkatan kelarutan dan laju disolusi dari dispersi padat atorvastatin kalsium dan polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) dengan metode penguapan pelarut dan metode *spray drying*?

C. Tujuan Penelitian

1. Untuk membuktikan metode penguapan pelarut dan metode *spray drying* dapat membentuk dispersi padat atorvastatin kalsium dan polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30).
2. Untuk mengetahui pengaruh perubahan karakteristik, peningkatan kelarutan dan laju disolusi dari dispersi padat atorvastatin kalsium dan polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) dengan metode penguapan pelarut dan *spray drying*.

D. Hipotesa

1. Terbentuknya dispersi padat atorvastatin kalsium dan polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) dengan metode penguapan pelarut dan metode *spray drying*.

2. Dispersi padat atorvastatin kalsium dan polivinilpirolidon K-30 (PVP K-30) dengan metode penguapan pelarut dan metode *spray drying* telah terjadi perubahan karakteristik, dapat meningkatkan kelarutan dan laju disolusi atorvastatin kalsium.

E. Manfaat Penelitian

1. Bagi ilmu pengetahuan dapat menambah informasi tentang karakterisasi atorvastatin kalsium yang dibuat dengan sistem dispersi padat sehingga dapat digunakan dalam pengembangan obat.
2. Bagi peneliti, dengan adanya penelitian ini dapat mengembangkan metode sistem dispersi padat untuk obat-obat yang kurang baik dalam air sehingga dapat memperbaiki kelarutan suatu obat.
3. Bagi institusi dapat menambah informasi serta literatur atau rujukan tentang pengembangan bentuk sediaan khususnya sistem dispersi padat.

