

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Penyakit kardiovaskular adalah penyebab utama kematian secara global. Menurut WHO, diperkirakan 17,9 juta orang meninggal karena penyakit kardiovaskular pada 2019, mewakili 32% dari semua kematian global. Dari kematian tersebut, 85% disebabkan oleh serangan jantung dan stroke. Lebih dari tiga perempat kematian akibat penyakit kardiovaskular terjadi di negara-negara berpenghasilan rendah dan menengah. Dari 17 juta kematian dini (di bawah usia 70) karena penyakit tidak menular pada 2019, 38% disebabkan oleh penyakit kardiovaskular (WHO, 2021). Pada tahun 2018, data yang diperoleh kementerian kesehatan yaitu 1,5% dari seluruh penduduk Indonesia dimana artinya terdapat 1.017.290 kasus penyakit kardiovaskular yang diprediksi setiap tahunnya akan terus meningkat dan menyumbangkan angka kematian relatif tinggi di Indonesia akibat penyakit tersebut (Kementerian Kesehatan RI, 2018).

Simvastatin merupakan obat yang memiliki efek farmakologis antara lain menurunkan produksi kolesterol dan mengurangi komplikasi terkait dislipidemia yang menjadi faktor risiko utama dari penyakit kardiovaskular. Simvastatin termasuk dalam kelas obat yang disebut penghambat reduktase HMG-CoA atau statin. Simvastatin merupakan turunan semi-sintetis lovastatin yaitu statin pertama yang disetujui FDA (Talreja et al, 2021). Monografi dari simvastatin sendiri pemerianannya berupa serbuk putih hampir putih dan praktis tidak larut dalam air

(Kemenkes RI, 2020) dan memiliki bioavailabilitas yang sangat rendah. Dilaporkan pemberian oral dari simvastatin hanya 5% dari dosisnya yang mencapai sirkulasi sistemik yang menghasilkan konsentrasi plasma (Nigori et al, 2007).

Desain sistem pengiriman obat oral yang aman, nyaman dan efektif merupakan tantangan utama yang biasanya dihadapi. Namun, kendala utama terhadap desain formulasi tersebut disajikan dalam masalah kelarutan (Hassouna et al, 2019; Brough dan Williams, 2013). Studi terbaru menunjukkan bahwa hampir 40% obat yang ada di pasaran dan 70% obat baru menunjukkan kelarutan air yang buruk yang mengakibatkan tingkat disolusi yang lambat dan akibatnya bioavailabilitas rendah dan kemanjuran terapeutik yang tidak optimal (LaFountaine et al, 2016; Stegemann et al, 2007).

Biopharmaceutical Classification System atau yang lebih dikenal sebagai BCS membagi kelas obat dari 1-4 kelas berdasarkan kelarutan dan permeabilitasnya. Dimana obat dengan BCS kelas 1 dikategorikan sebagai obat dengan kelarutan dan permeabilitas yang tinggi, obat dengan BCS kelas 2 dikategorikan sebagai obat dengan kelarutan yang rendah namun permeabilitasnya tinggi, obat dengan BCS kelas 3 dikategorikan sebagai obat dengan kelarutan yang tinggi namun permeabilitas yang rendah, sedangkan untuk obat dengan BCS kelas 4 merupakan obat yang memiliki sifat kelarutan dan permeabilitas yang rendah (Benet, 2013). Belakangan ini banyak dari peneliti yang berusaha untuk meningkatkan kelarutan bahan aktif farmasi, terutama yang termasuk ke dalam kategori BCS kelas 2. Dimana salah satu obat yang termasuk kategori dari BCS

kelas 2 adalah simvastatin itu sendiri. Peningkatan kelarutan dan laju disolusi merupakan langkah penting dalam pengembangan obat. Untuk penyerapan yang lebih baik dan onset kerja yang cepat, peningkatan laju disolusi sangat penting (Siahi-Shadbad, 2014). Salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk menaikkan kelarutan pada obat yang dikategorikan BCS kelas 2 yaitu dengan membuat obat tersebut dalam bentuk dispersi padat (Affandi et al, 2016).

Dispersi padat didefinisikan sebagai dispersi satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa atau matriks pada keadaan padat di mana obat dan polimer masing-masing bertindak sebagai zat terlarut dan pelarut. Dispersi padat adalah strategi yang efisien untuk meningkatkan disolusi obat yang sukar larut dalam air untuk meningkatkan bioavailabilitasnya (Blagden et al, 2007). Salah satu prinsip yang mendasari perumusan dispersi padat adalah pencapaian keadaan amorf yang dianggap lebih larut daripada keadaan kristal (Sinha et al, 2010). Di antara berbagai pendekatan untuk meningkatkan kelarutan, teknik dispersi padat sering terbukti paling berhasil dalam meningkatkan disolusi dan bioavailabilitas obat yang sukar larut karena proses yang sederhana, fleksibilitas dalam formulasi, pengurangan metabolisme presistemik, dan meningkatkan kelarutan dan laju disolusi obat (Shah et al, 2007; Bikiaris, 2011).

Soluplus merupakan kopolimer yang mempunyai sifat pelarutan yang baik untuk zat yang tidak larut air (Punčochová et al, 2016). Penggunaan soluplus sebagai polimer sangat menguntungkan karena sifatnya yang menghasilkan toksisitas minimum, higroskopisitas rendah, suhu glass transition rendah, dan stabilitas termal yang baik (Liu et al, 2020). Selain itu, soluplus dapat sangat

meningkatkan keterbasahan obat yang sangat terdispersi dalam amorphous solid dispersion (ASD) dan menghambat pengendapan atau kristalisasi selama disolusi (Punčochová et al, 2016).

Berdasarkan penjelasan tersebut, penting untuk dilakukan uji disolusi terbanding yang akan dilakukan oleh peneliti terhadap tablet dispersi padat simvastatin yang ditambahkan polimer berupa soluplus dengan tablet simvastatin inovator yang telah beredar dipasaran. Dilakukannya penelitian ini dengan harapan dan tujuan dapat menghasilkan kelarutan dan laju disolusi yang lebih baik dari produk pembandingnya sehingga dapat menjadi pertimbangan dalam pengembangan formulasi obat dan menghasilkan persen bioavailabilitas yang semakin baik.

1.2 Identifikasi Masalah

- 1.1 Bagaimana formulasi dan kualitas tablet dispersi padat simvastatin-soluplus dengan optimasi menggunakan *Design Expert*[®]?
- 1.2 Bagaimana profil uji disolusi terbanding (UDT) dari formulasi optimal dispersi padat simvastatin-soluplus jika dibandingkan dengan tablet inovatornya?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Mengetahui formulasi dan kualitas tablet disperse padat simvastatin-soluplus dengan optimasi menggunakan *Design Expert*[®].

2. Mengetahui profil uji disolusi terbanding (UDT) dari formulasi optimal disperse padat simvastatin-soluplus jika dibandingkan dengan tablet inovatornya.

1.4 Kegunaan Penelitian

Hasil dari penelitian ini diharapkan tablet dispersi padat simvastatin-soluplus dapat menghasilkan formulasi, kualitas tablet, dan profil uji disolusi terbanding (UDT) yang lebih baik dibandingkan dengan tablet inovatornya melalui optimasi menggunakan *Design Expert*[®], sehingga dapat menjadi pertimbangan dalam pengembangan formulasi obat dan menghasilkan persen bioavailabilitas yang semakin baik.

1.5 Metode Penelitian

1. Pembuatan dispersi padat tablet simvastatin dengan polimer soluplus dengan perbandingan (1:4) menggunakan teknik penguapan pelarut atau *solvent evaporation*
2. Optimasi dari formula uji menggunakan *software Design Rxpert*[®] serta formulasi dispersi padat tablet simvastatin dengan variabel bebas berupa disintegran dan pengisi-pengikat
3. Evaluasi dari massa cetak tablet hasil optimasi formula uji berupa sifat alir dan uji kompresibilitas
4. Formulasi tablet yang memiliki massa cetak yang baik dibuat dengan metode kempa langsung serta dilakukan evaluasi tablet berupa

keseragaman ukuran, keseragaman bobot, kerapuhan tablet, kekerasan tablet, waktu hancur, uji disolusi, dan penetapan kadar zat aktif.

5. Pembuatan kurva baku serta dilakukannya uji disolusi terbanding dispersi padat tablet simvastatin dengan polimer soluplus dengan tablet inovator pada pH 1,2; 4,5; dan 6,8 dalam waktu 0, 5, 10, 20, 30 menit dan menganalisis hasil uji disolusi terbanding menggunakan perangkat lunak PhEq_Bootstrap[®].

1.6 Lokasi dan Waktu Penelitian

Penelitian ini akan dilakukan di Laboratorium Fakultas Farmasi yaitu diantaranya Laboratorium Teknologi Farmasi dan Laboratorium Farmasetika, Universitas Padjadjaran