BAB 1
PENDAHULUAN

Seiring dengan kemajuan teknologi dan pengetahuan dalam bidang farmasi, perkembangan terhadap metode pembuatan sediaan obat untuk meningkatkan mutu obat juga semakin maju. Dengan meningkatnya mutu obat diharapkan obat dapat dengan segera memberikan efek farmakologis untuk mencapai efisiensi pengobatan. Oleh karena itu diperlukan penelitian untuk pengembangan obat dan teknologinya.

Dewasa ini sediaan padat farmasi yang banyak digunakan adalah tablet dibandingkan dengan sediaan farmasi lainnya. Tablet relatif disukai karena bentuk tablet yang memberikan daya tarik tersendiri untuk digunakan oleh pasien, mudah digunakan, ukuran dosis lebih tepat, menghilangkan atau mengurangi rasa tidak enak dari bahan obat, lebih stabil, dan kontaminasi terhadap mikroba pada saat penyimpanan lebih kecil. Selain itu, bentuk tablet lebih mudah dikemas, diangkut dan didistribusikan (Banker & Anderson, 1986). Penggunaan tablet selain melalui rute pemberian oral juga dapat digunakan melalui pemakaian luar misalnya tablet implantasi (susuk), tablet hipodermik, tablet vagina serta tablet untuk tetes mata. Karena berbagai keuntungan tersebut maka tablet merupakan bentuk sediaan yang paling banyak diproduksi oleh pabrik-pabrik farmasi.

Selain keuntungan di atas, bentuk sediaan tablet memiliki kekurangan yaitu obat yang sukar dibasahkan dan lambat melarut akan sukar diformulasi dalam bentuk tablet untuk memperoleh bioavailabilitas obat cukup. Kenyataan inilah yang mendorong dan memacu usaha-usaha untuk terus menyempurnakan formula dan teknologi pembuatan obat (Agoes, 1989).

Suatu obat dikatakan baik apabila memberikan efek farmakologi yang diinginkan, yang diperoleh melalui melarutnya obat kemudian diabsorpsi

oleh tubuh. Pada umumnya produk obat mengalami absorpsi sistemik melalui rangkaian proses yaitu disintegrasi produk obat yang diikuti pelepasan obat; pelarutan obat dalam media "*aqueous*"; dan absorpsi melewati membran sel menuju sirkulasi sistemik (Shargel & Yu, 1999). Absorpsi bahan obat berkaitan erat dengan laju disolusi obat karena dari parameter tersebut dapat diperkirakan kecepatan absorpsi yang mempengaruhi mula kerja obat, intensitas, dan lama kerja obat dalam tubuh (Swarbick, 1976). Uji disolusi secara *in vitro* dipakai dan dikembangkan secara luas dan secara tidak langsung dipakai sebagai pengukur bioavailabilitas obat, terutama pada penentu pendahuluan terhadap faktor-faktor formulasi berbagai metode pembuatan yang akan mempengaruhi bioavailabilitas obat (Banker & Anderson, 1986).

Disolusi merupakan parameter kritis untuk sediaan obat serta dapat digunakan untuk menetapkan bioekivalensi dan menghubungkan antara karakter pelepasan obat *in-vitro* dengan *in-vivo*. Disolusi adalah faktor penting dari absorpsi obat khususnya pada obat yang tidak larut air. Pada obat yang memiliki laju disolusi yang terbatas lebih baik dilakukan desain formulasi untuk meningkatkan kelarutannya (Karmakar *et al.*, 2009). Beberapa metode yang digunakan untuk meningkatkan laju disolusi untuk obat yang sukar larut air antara lain : mengurangi ukuran partikel dengan cara meningkatkan luas permukaan area (mikronisasi); melarutkan obat dalam sistem yang mengandung surfaktan; dibuat dalam bentuk kompleks larut air dan garam elektrolit kuat; manipulasi bentuk padat dari obat misalnya dengan mengurangi kristal dari obat melalui formasi suspensi, dispersi solida, ko-presipitasi, liofilisasi, mikroenkapsulasi, serta menambahkan larutan obat ke dalam kapsul gelatin lunak (Yadav *et al.*, 2009).

Laju disolusi yang buruk dari obat-obat yang tidak larut air masih menjadi masalah bagi industri farmasi (Yadav *et al.*, 2009). Namun saat ini

telah dikembangkan teknik baru oleh Spireas *et al* yaitu teknik likuisolida dimana teknik ini telah dibuktikan sebagai teknik yang dapat meningkatkan laju disolusi dari obat yang tidak larut air (Karmakar *et al.*, 2009).

Sistem likuisolida berasal dari konversi obat cair, suspensi atau larutan obat dalam pelarut *non volatile* menjadi kering, *nonadherent,* mengalir dengan baik dan serbuk yang mudah dikompresi, yang kemudian dicampur dengan bahan pembawa dan penyalut yang sesuai (Yadav *et al.*, 2009). Pelarut *non volatile* yang digunakan dalam sistem likuisolida antara lain polietilenglikol 200 dan 400, gliserin, polisorbat 80 dan propilen glikol (Karmakar *et al.*, 2009). Pelarut *non volatile* ini dapat memperbaiki kelarutan secara signifikan dari obat yang tidak larut air dalam teknik likuisolida karena terbentuk lingkungan yang hidrofilik ketika formula kontak dengan air (Yadav *et al.*, 2009). Pada umumnya, proses kelarutan berkaitan dengan kerja total yang harus dilakukan dalam memindahkan suatu molekul dari fase terlarut dan menyimpannya dalam fase pelarut. Secara sederhana kerja total didapat dari jumlah $W_{22}+W_{11}-2W_{12}$, dimana notasi 22 sebagai interaksi antara molekul zat terlarut, notasi 11 sebagai interaksi antara molekul pelarut, dan notasi 12 sebagai interaksi antara molekul terlarut dan pelarut. Nilai W total yang besar berarti zat terlarut sukar larut dalam suatu pelarut. Karena itu diinginkan nilai kerja total yang kecil supaya zat lebih mudah larut dalam pelarut, salah satunya dengan memakai pelarut *non volatile*. Nilai W_{11} pelarut *non volatile* lebih kecil bila dibandingkan dengan air yang lebih polar. Nilai W_{11} yang kecil berarti energi yang dibutuhkan untuk pembentukan lubang dalam pelarut kecil sehingga molekul zat terlarut dapat cepat masuk dalam lubang pelarut dan terjadi proses pelarutan (Martin & Swarbrick, 1983).

Keuntungan dari sistem likuisolida adalah sederhana, murah, dapat diterapkan pada industri, pelepasan obat dapat dimodifikasi dengan menggunakan bahan tambahan yang sesuai, dapat didispersikan dalam

bentuk molekul, serta peningkatan bioavailabilitas dapat tercapai (Yadav *et al.*, 2009; Karmakar *et al.*, 2009).

Penelitian yang dilakukan oleh Javadzadeh (2005) mengenai peningkatan laju disolusi piroksikam dari tablet likuisolid dan dengan metode formulasi konvensional (tablet dan kapsul) menunjukkan bahwa tablet likuisolid menghasilkan laju disolusi yang lebih besar dibandingkan dengan formulasi tablet dan kapsul konvensional, yaitu setelah 10 menit pertama pelepasan obat dari tablet likuisolid, tablet konvensional dan kapsul adalah 100, 60, dan 50% pada media *stimulated intestinal fluid* dengan pH 7,2 dan 80, 50, 20% pada media *stimulated gastric fluid* dengan pH 1,2. Hal ini disebabkan karena tablet likuisolid yang mengandung *tween* 80 dapat menyebabkan peningkatan sifat pembasahan dan permukaan obat untuk proses disolusi obat.

Karmarkar (2009) meneliti peningkatan laju disolusi dari fenofibrat dengan teknik tablet likuisolid menggunakan pelarut propilen glikol dengan konsentrasi 10, 20, 30% g% dan perbandingan dari pembawa dan penyalut yaitu dari 30, 40, dan 50. Hasil evaluasi dari tablet likuisolid yang diperoleh berturut-turut antara lain kekerasan antara 28,45 ± 2,45 sampai 36,23 ± 2,31 N atau antara 2,9019 ± 0,25 kgf sampai 3,6955 ± 0,2356 kgf; kerapuhan dengan rentang 0,045 % sampai 0,292%; waktu hancur dari 4,2 ± 0,2 sampai 12,1 ± 0,37 menit dimana waktu hancur yang cepat menunjukkan laju pelepasan obat yang cepat juga. Selain itu, seluruh tablet likuisolid menunjukkan pelepasan obat di atas 89,182 ± 1,36% setelah menit ke 45 dibandingkan dengan obat-obat yang ada di pasaran.

Sistem likuisolida merupakan alternatif yang menjanjikan untuk formulasi obat yang tidak larut air, seperti piroksikam. Piroksikam adalah turunan oksikam dengan aktivitas anti-inflamasi *non* steroid (AINS) yang poten, digunakan untuk pengobatan *musculoskeletal* akut dan kronik,

osteoarthritis, *rheumatoid arthritis*, *gout* akut, *dysmenorrhoe* dan penyakit yang berhubungan dengan inflamasi. Piroksikam memiliki kelarutan yang buruk tetapi memiliki permeabilitas yang tinggi dan aborpsinya dikontrol oleh laju disolusi pada saluran pencernaan. Permeabilitas, kelarutan dan disolusi merupakan kunci penting dari bioavailabilitas sediaan oral (Javadzadeh *et al.*, 2005). Sifat yang sukar larut dari piroksikam menyebabkan proses disolusi yang lambat sehingga akan mempengaruhi absorpsi obat.

Pada penelitian ini akan dilakukan formulasi tablet likuisolid piroksikam dengan menggunakan pelarut *non volatile* (gliserin) dengan konsentrasi obat dalam gliserin adalah 30, 40, 50% b/b untuk meningkatkan kelarutan piroksikam, kemudian ditambahkan bahan tambahan lainnya yaitu Mg stearat, *sodium starch glycolate* dengan konsentrasi yang konstan pada tiap formula serta *microcrystalline cellulose* dan *silicon dioxide* dengan perbandingan 20:1.

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pengaruh penambahan gliserin sebagai pelarut *non volatile* dalam formulasi tablet piroksikam pada berbagai konsentrasi, dan dengan hasil percobaan ini diharapkan dapat diketahui konsentrasi terbaik dari gliserin sebagai pelarut yang dapat menghasilkan tablet dengan mutu fisik dan laju disolusi yang baik.

Rumusan permasalahan penelitian ini adalah bagaimana pengaruh dari penambahan gliserin sebagai pelarut *non volatile* terhadap pelepasan piroksikam dari sediaan tablet likuisolid.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh penambahan gliserin sebagai pelarut *non volatile* terhadap pelepasan piroksikam dari sediaan tablet likuisolid.

Hipotesis penelitian ini adalah penambahan gliserin sebagai pelarut *non volatile* mempengaruhi pelepasan piroksikam dari sediaan tablet likuisolid.

Dari penelitian ini diharapkan dapat dihasilkan suatu bentuk sediaan tablet likuisolid dari piroksikam yang dapat meningkatkan laju pelepasan obat.