

BAB 1

PENDAHULUAN

Dewasa ini, kemajuan di bidang teknologi dalam industri farmasi telah mengalami perkembangan yang sangat pesat terutama dalam peningkatan mutu dan kualitas suatu obat, terutama di bidang sediaan solida. Dengan adanya peningkatan mutu suatu obat, diharapkan dapat memberikan efek farmakologi yang semakin baik dalam perolehan efisiensi terapi. Oleh karena itu perlu dilakukan penelitian – penelitian untuk pengembangan obat dan teknologinya.

Salah satunya adalah pengembangan cara di dalam pencampuran serbuk atau granul. Granul merupakan sediaan multiunit berbentuk aglomerat dan partikel kecil serbuk. Granul merupakan hasil dari proses granulasi yang bertujuan untuk meningkatkan aliran serbuk dengan jalan membentuknya menjadi bulatan – bulatan atau agregat – agregat dalam bentuk yang beraturan (Alderbon, 1996). Metode untuk pencampuran granul ada beberapa cara. *Powder mixing* adalah sebuah metode pencampuran dua atau beberapa partikel dalam keadaan padat dan kering yang tersebar. Campuran serbuk dapat terbagi menjadi dua jenis campuran, diantaranya *random mixing* dan *ordered mixing* atau campuran interaktif (Brigdewater, 1976). Campuran interaktif adalah campuran yang sedemikian homogen yang dimana dua komponen menempel satu sama lain untuk membentuk suatu unit atau granul (Hersey, 1975). Campuran interaktif terdiri dari partikel pembawa dan partikel terbawanya yang merupakan partikel bahan aktif yang berukuran *micronized*.

Sebuah partikel *micronized* dalam campuran interaktif adalah unit terkecil sampel dari campuran serbuk dan memiliki komposisi hampir

identik dengan semua campuran unit lainnya dalam campuran serbuk. Metode campuran interaktif dapat digunakan dengan mencampur partikel pembawa yang kasar dengan komponen obat baik untuk waktu yang relatif lama sehingga partikel-partikel halus obat dapat menempel permukaan partikel pembawa dengan adhesi kekuatan. Campuran interaktif dapat dibuat dengan pencampuran kering, *triboelectrification*, adhesi, *coating* dan proses fluidisasi. Perbedaan utama antara metode ini adalah tingkat kekuatan melekatnya bahan aktif dari setiap jenis partikel campuran interaktif bersama-sama (Vikas, 2008).

Campuran interaktif mempunyai keuntungan karena ukuran partikel pembawanya tidak harus sama dan banyaknya partikel yang melekat pada partikel pembawa berbeda-beda satu dengan lainnya (Hersey, 1977). Campuran interaktif juga memiliki beberapa keuntungan yang lainnya yaitu untuk menghasilkan campuran serbuk yang homogen, meningkatkan laju disolusi obat yang kelarutannya rendah di dalam air dan untuk meningkatkan sifat permukaan obat atau bahan pembawanya (Vikas, 2008).

Pembawa larut air, *superdisintegan* dan surfaktan dapat digunakan untuk meningkatkan laju disolusi dengan menggunakan metode campuran interaktif. Partikel pembawa larut air yang dilarutkan kedalam pelarutnya dapat menyebabkan partikel terbawa terdispersi ke seluruh cairan pembawa.

Penelitian sebelumnya yang dilakukan oleh Vikas dan Saharan tahun 2012 dilakukan pencampuran dengan metode campuran interaktif menggunakan manitol sebagai pembawa larut air dan *Sodium Starch Glycolate* (SSG) sebagai *superdisintegan*. Pada penelitian sebelumnya, disarankan metode campuran interaktif dapat meningkatkan laju disolusi agar bahan obat dapat dilepaskan di dalam tubuh secara cepat dengan peningkatan pembasahan dari formula itu sendiri (Vikas dan Saharan, 2012).

Salah satu parameter penting dalam formulasi obat adalah disolusi. Uji disolusi *in vitro* bergantung pada pengembangan formulasi obat dan digunakan untuk menjamin kontrol kualitas dari *batch* ke *batch*. Selain itu, disolusi juga merupakan faktor penting untuk absorpsi obat terutama untuk obat yang tidak larut dalam air. Untuk beberapa macam obat yang disolusinya terbatas, dilakukan modifikasi yang sesuai pada desain formula untuk meningkatkan kelarutannya (Karmarkar *et al.*, 2009).

Bahan aktif yang terpilih dalam penelitian adalah piroksikam. Piroksikam merupakan suatu penghambat siklooksigenase yang termasuk dalam golongan anti-inflamasi non-steroid (NSAID), piroksikam biasanya digunakan dalam pengobatan *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, gangguan *musculoskeletal*, *dismenore*, dan nyeri pasca operasi. Suatu penyakit sendi kronis dan sistemik yang termasuk gangguan autoimun, dimana antibodi tubuh akan menyerang dan merusak organ jaringan sendiri biasa dikenal dengan penyakit *rheumatoid arthritis* atau rematik (Tjay & Rahardja, 2002). Pengobatan rematik pada umumnya untuk menanggulangi gejala nyeri, peradangan, dan kekakuan. (Katzung, 1998).

Pada penggolongan *Biopharmaceutical Classification System* (BCS) piroksikam termasuk dalam obat kelas II, dimana kelarutannya sangat kecil atau dengan kata lain sangat sukar larut di dalam air begitu juga laju disolusinya. Disolusi merupakan parameter untuk sediaan obat serta dapat digunakan untuk menetapkan bioekivalensi dan menghubungkan antara karakter pelepasan obat *in vitro* dengan *in vivo*. Selain itu juga merupakan 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). Ada beberapa metode yang dapat digunakan untuk meningkatkan laju disolusi suatu obat yang sukar larut air antara lain mengurangi ukuran

partikel yang berarti akan meningkatkan luas permukaan area obat sehingga laju disolusi obat pun akan meningkat, menambahkan surfaktan, dibuat dalam bentuk kompleks yang larut air atau diubah menjadi bentuk garamnya, memanipulasi bentuk padat dari obat misalnya dengan cara mengurangi kristal dari obat melalui formasi suspensi, dispersi solid, kopresipitasi, liofilisasi, mikroenkapsulasi, serta menambahkan larutan obat ke dalam kapsul gelatin lunak (Yadav *et al.*, 2009).

Oleh karena kelarutan yang kurang baik dari piroksikam, maka pada penelitian kali ini kami ingin memperbaiki sifat kelarutan yang rendah dari piroksikam sehingga dari perbaikan tersebut diharapkan dapat meningkatkan laju disolusi piroksikam. Dalam penelitian ini, kami menggunakan manitol sebagai pembawa larut air dan *Vivasol* sebagai *superdisintegran*.

Manitol secara umum dalam sediaan farmasetik, mempunyai sifat tidak higroskopis dan dapat digunakan bersamaan dengan bahan aktif yang sensitif terhadap kelembaban. Selain itu granul manitol mengalir dengan baik dan secara parsial dapat meningkatkan sifat aliran dari bahan lain (Rowe, Sheskey, dan Owen, 2005). *Vivasol* atau *Carboxymethylcellulose* secara umum digunakan dalam formulasi farmasi oral, terutama dalam granulasi sebagai *superdisintegran* yang baik karena dapat menurunkan kekerasan granul dan meningkatkan waktu hancur granul. *Vivasol* bersifat adalah stabil, meskipun sedikit higroskopis. Dalam kondisi kelembaban tinggi, *Vivasol* dapat menyerap jumlah > 50% air (Rowe, 2006).

Rumusan masalah pada penelitian ini adalah bagaimana pengaruh jumlah manitol dan *Vivasol* serta interaksi keduanya terhadap mutu fisik granul pembawa dengan metode campuran interaktif dan bagaimana rancangan komposisi formula optimum campuran interaktif yang

menggunakan manitol dan *Vivasol* terhadap peningkatan laju disolusi piroksikam.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh jumlah manitol sebagai pembawa larut air dan jumlah *Vivasol* sebagai *superdisintegran* serta interaksi keduanya terhadap mutu fisik granul pembawa dengan metode campuran interaktif; serta mengetahui rancangan komposisi formula optimum campuran interaktif yang menggunakan manitol sebagai pembawa larut air dan *Vivasol* sebagai *superdisintegran* terhadap peningkatan laju disolusi piroksikam.

Hipotesis penelitian ini adalah jumlah manitol sebagai pembawa larut air dan jumlah *Vivasol* sebagai *superdisintegran* serta interaksi keduanya mempengaruhi terhadap mutu fisik granul pembawa dengan metode campuran interaktif serta rancangan komposisi formula optimum campuran interaktif yang menggunakan manitol sebagai pembawa larut air dan *Vivasol* sebagai *superdisintegran* terhadap peningkatan laju disolusi piroksikam.