

BAB 1

PENDAHULUAN

Seiring berjalannya waktu, teknologi farmasi telah berkembang pesat. Hal ini dibuktikan dengan munculnya berbagai metode baru dalam industri farmasi yang memiliki tujuan akhir untuk mendapatkan suatu obat yang baik dengan efek farmakologis yang cepat.

Dalam perkembangannya, bentuk sediaan tablet merupakan pilihan utama bagi industri farmasi untuk dikembangkan. Hal ini dikarenakan sediaan tablet memiliki berbagai keuntungan antara lain dosisnya yang relatif tepat, mudah digunakan, memiliki stabilitas yang baik, serta mudah dikemas dan diangkut sehingga memudahkan proses distribusi obat (Voigt, 1995).

Telah diketahui bahwa sebelum dapat diabsorpsi dan memenuhi efek farmakologis, bentuk sediaan tablet akan melalui proses disintegrasi, deagregasi dan disolusi. Proses disintegrasi belum menggambarkan pelarutan sempurna suatu obat. Partikel-partikel kecil hasil disintegrasi akan terdisolusi. Disolusi merupakan proses dimana suatu zat padat masuk ke dalam pelarut menghasilkan suatu larutan. Laju pelarutan obat dalam cairan saluran cerna merupakan salah satu tahapan penentu (*rate limiting step*) absorpsi sistemik obat (Sutriyo *et al.*, 2005). Dengan demikian bahan aktif dalam tablet harus dapat terdisolusi dengan baik untuk memenuhi ketersediaannya dalam darah sehingga dapat diabsorpsi oleh saluran cerna.

Disolusi merupakan salah satu parameter penting dalam formulasi obat. Uji disolusi *in vitro* adalah salah satu persyaratan untuk menjamin kontrol kualitas obat. Uji disolusi merupakan persyaratan yang penting, terutama untuk obat dengan tingkat kelarutan dalam air yang buruk, karena

obat tersebut cenderung mempunyai tingkat absorpsi yang tidak sempurna atau tidak menentu dan seringkali menghasilkan respon terapeutik yang minimum (Ansel, 2008).

Ini merupakan suatu tantangan bagi industri farmasi untuk dapat memformulasikan obat dengan tingkat kelarutan dalam air yang rendah. Banyak metode yang dapat dilakukan untuk membantu meningkatkan disolusi obat yang kelarutannya rendah, antara lain dengan mereduksi ukuran partikel untuk memperbesar luas permukaan sehingga dapat meningkatkan disolusi obat; pelarutan dengan surfaktan; pembentukan kompleks yang larut air; membuat turunan obat dalam bentuk garamnya yang biasanya memiliki disolusi yang lebih tinggi; dan menurunkan kristalisasi dari obat melalui bentuk larutan padat. Metode yang paling sering digunakan adalah meningkatkan luas permukaan obat dengan mikronisasi (pengecilan ukuran partikel). Namun, metode ini seringkali memberikan hasil yang mengecewakan terutama saat dicetak menjadi tablet dan dienkapsulasi. Mikronisasi obat juga memiliki kecenderungan untuk membentuk aglomerat karena sifat hidrofobiknya dan akan menurunkan luas permukaannya (Javadzadeh *et al.*, 2007^a).

Saat ini, teknik likuisolid adalah salah satu metode yang paling menjanjikan untuk meningkatkan disolusi obat dengan kelarutan dalam air yang rendah. Hal ini disebabkan tekniknya mudah dengan biaya yang relatif murah dan dapat digunakan dalam skala industri (Yadav and Yadav, 2009).

Teknik likuisolid dibuat dengan melarutkan bahan aktif yang lipofil atau sukar larut dalam air dalam pelarut *non volatile* seperti propilen glikol, polietilen glikol (PEG) 200 dan 400, gliserin, dan polisorbitat 80 menjadi suspensi atau bentuk cair yang kemudian diubah menjadi bentuk serbuk yang mudah mengalir, *non-adherent* dan siap dikompresi setelah

penambahan bahan pembawa (*carrier*) dan bahan *coating* (Gubbi and Jarag, 2009).

Teknik ini telah dilakukan pada beberapa penelitian antara lain Yadav and Yadav (2009) yang meneliti disolusi indomethacin dengan teknik likuisolid dan didapatkan bahwa teknik likuisolid terbukti mampu meningkatkan kelarutan dan disolusi indomethacin. Pada penelitian yang dilakukan Karmakar dkk (2009^a) yang meneliti laju disolusi fenofibrat menggunakan teknik likuisolid dengan variasi konsentrasi obat dalam propilen glikol sebagai pelarut *non volatile* (10%, 20% dan 30%). Hasil disolusinya menunjukkan bahwa formula tablet fenofibrat dengan teknik likuisolid memiliki laju disolusi yang lebih cepat dan pelepasan yang lebih besar daripada tablet fenofibrat biasa yang ada di pasaran.

Teknik likuisolid ini telah dibuktikan mampu meningkatkan laju disolusi obat lipofil atau sukar larut air dalam dosis yang kecil. Namun, untuk digunakan pada bahan aktif dengan dosis yang besar, maka perlu ditambahkan bahan pembawa (*carrier*) dan bahan *coating* yang lebih banyak, hal ini akan meningkatkan bobot tablet menjadi lebih dari 1 gram sehingga membuatnya sukar untuk ditelan. Faktanya, jika dosis terapi obat lebih dari 50 mg, peningkatan disolusi yang ditimbulkan dengan penambahan pelarut, bahan pembawa (*carrier*), dan bahan *coating* yang sedikit menjadi tidak signifikan. Mengacu pada penelitian Javadzadeh *et al.* (2007^b), penambahan polimer seperti polivinil pirolidon (PVP K-30) dalam *liquid medication*, akan memungkinkan untuk memproduksi serbuk kering dengan kandungan bahan aktif yang besar (carbamazepin). Tiap tablet mengandung carbamazepin 100 mg, PEG 200 sebagai pelarut *non volatile*, dan digunakan beberapa polimer yang berbeda (PVP K-30, HPMC dan PEG 35000). Tablet dibuat dengan cara mendispersikan carbamazepin dalam PEG 200, kemudian ditambahkan polimer, diikuti dengan avicel atau

laktosa sebagai bahan pembawa (*carrier*) dan silika sebagai bahan coating serta *sodium starch glycolate* (SSG) sebagai disintegran. Hasil uji disolusi *in vitro* menunjukkan adanya peningkatan laju disolusi pada tablet likuisolid dengan PVP K-30 sebagai polimer.

Bahan aktif yang digunakan dalam penelitian ini adalah ibuprofen. Ibuprofen adalah salah satu obat golongan AINS (anti inflamasi non steroidal) turunan asam propionat yang mempunyai efek farmakologis sebagai anti inflamasi, analgesik, dan antipiretik. Ibuprofen mempunyai kelarutan yang buruk dalam air atau praktis tidak larut dalam air (Sweetman, 2009). Pelarut *non volatile* yang digunakan dalam penelitian ini adalah gliserin dan polimer yang digunakan adalah PVP K-30. Beberapa formula tablet likuisolid yang dibuat terdiri dari berbagai macam konsentrasi PVP K-30 dalam larutan atau suspensi obat sebesar 5%, 10%, dan 15% dengan perbandingan jumlah obat dan pelarut gliserin adalah 3 : 1. Perbandingan *microcrystalline cellulose* atau avicel sebagai pembawa dibuat konstan pada semua formula.

Rumusan masalah penelitian ini adalah bagaimana profil pelepasan secara *in vitro* pada sediaan tablet likuisolid ibuprofen dengan gliserin sebagai pelarut *non volatile* dan PVP K-30 sebagai polimer hidrofilik dibandingkan dengan tablet ibuprofen konvensional, serta bagaimana pengaruh penambahan PVP K-30 sebagai polimer hidrofilik terhadap konstanta laju disolusi tablet likuisolid ibuprofen dengan gliserin sebagai pelarut *non volatile*.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui profil pelepasan secara *in vitro* sediaan tablet likuisolid ibuprofen dengan gliserin sebagai pelarut *non volatile* dan PVP K-30 sebagai polimer hidrofilik dibandingkan dengan tablet ibuprofen konvensional. Selain itu, juga untuk mengetahui pengaruh penambahan PVP K-30 sebagai polimer hidrofilik terhadap

konstanta laju disolusi tablet likuisolid ibuprofen dengan gliserin sebagai pelarut *non volatile*.

Hipotesis penelitian ini adalah penambahan gliserin sebagai pelarut *non volatile* dan PVP K-30 sebagai polimer hidrofilik dapat meningkatkan konstanta laju disolusi tablet likuisolid ibuprofen dibandingkan dengan tablet ibuprofen konvensional. Selain itu, penambahan PVP K-30 sebagai polimer hidrofilik dapat meningkatkan konstanta laju disolusi tablet likuisolid ibuprofen dengan gliserin sebagai pelarut *non volatile*.

Penelitian ini diharapkan mampu memberi manfaat yakni dapat dihasilkan suatu bentuk sediaan tablet likuisolid ibuprofen yang dapat meningkatkan laju pelepasan obatnya.

