

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Vagina

Vagina berperan penting dalam sistem reproduksi yaitu sebagai tempat terjadinya koitus. Vagina berupa saluran sepanjang 7,5 - 10 cm. Ujung atasnya berhubungan dengan serviks (leher rahim), sedangkan ujung bawahnya berhubungan dengan vulva. Dinding vagina memiliki banyak lipatan dan dilapisi oleh epithelium yang terbentuk dari sel-sel skuamosa (Agoes, 2000).

Selaput pada vagina merupakan selaput lendir, lapisan dalamnya memiliki struktur yang sama dengan kulit, tetapi permukaannya tetap lembab karena adanya cairan yang berasal dari pembuluh darah pada lapisan yang lebih dalam (Agoes, 2000).

Adanya lendir atau mukus pada vagina ini dimanfaatkan untuk pengembangan sistem penghantaran obat secara lokal yang lebih dikenal dengan mukoadhesi yaitu obat melekat pada mukus (Agoes, 2000).

2.1.1 Mikrobiota pada Vagina

Vagina memiliki ciri-ciri khusus meliputi mikrobiota yang ada di vagina, pH dan perubahan terkait hormon. Flora normal dari vagina merupakan sistem yang dinamis dan mengandung *Lactobacillus*. Organisme ini paling banyak terdapat di lingkungan vagina bersama-sama dengan bakteri *anaerob* (El-Kamel *et al.*, 2002).

2.1.2 pH Vagina

Lactobacillus menghasilkan cukup asam laktat untuk menjaga keasaman vagina berada pada rentang 4 – 5. Ekologi dari vagina dipengaruhi oleh beberapa faktor seperti kandungan glikogen dari sel-sel epitel, pH, tingkat hormon, trauma selama berhubungan seks, usia, pengobatan dengan antibiotik dan rute obat melalui vagina. Infeksi bakteri dapat menyebabkan adanya cairan berwarna putih kehijauan, berbau busuk seperti ikan pada vagina (Sharma *et al.*, 2006).

2.2 Mukus

Manusia memiliki lapisan pelindung yang berbentuk gel yang disebut mukus. Mukus merupakan sekret jernih, kental serta melekat membentuk lapisan tipis. Mukus secara terus-menerus melapisi, melekat dan beradhesi pada permukaan epitel mukosa. Ketebalannya bervariasi antara 50 - 450 μm pada manusia (Ahuja *et al.*, 1997).

Komposisi mukus bervariasi tergantung pada spesies, lokasi anatomi dan keadaan normal atau sakit suatu organisme. Mukus dihasilkan dari sel goblet yang berada disepanjang epitel. Komposisi mukus sebagian besar terdiri 95% air, 1% glikoprotein, 0,5 - 1% protein bebas dan 1% garam mineral (Ahuja *et al.*, 1997).

Lapisan mukus yang menutupi permukaan epitel mempunyai berbagai peran (Agoes, 2000):

1. Peran sebagai pelindung

Peran sebagai pelindung terutama disebabkan sifat hidrofobisitasnya dan melindungi mukosa.

2. Peran sebagai penghalang

Salah satu peran mukus adalah sebagai penghalang dengan cara menghalangi difusi molekul terutama terhadap absorpsi obat. Difusi melalui lapisan mukus bergantung pada sifat fisikokimia bahan aktif.

3. Peran adhesi

Mukus mempunyai sifat adhesi yang kuat dan berikatan erat dengan permukaan epitel.

4. Peran pelincir

Lapisan mukus akan menjaga agar mukosa tetap basah.

2.3 Tablet

Tablet adalah sediaan obat pada takaran tunggal, dicetak dari serbuk kering, kristal atau granul. Tablet berbentuk padat dan biasanya dibuat dengan penambahan bahan tambahan seperti pengisi, pengikat, disintegran, pelicin dan glidan. Tablet berbeda-beda dalam hal ukuran, bentuk, berat, kekerasan, ketebalan, daya hancur dan dalam aspek lainnya tergantung pada cara pemakaian tablet serta metode pembuatannya (Ansel, 1989). Tablet dapat berbentuk silinder, kubus, batang dan bentuk cakram, juga bentuk seperti peluru atau telur. Besarnya diameter tablet umumnya 5 – 17 mm, bobot tablet 0,1 – 1 g (Voigt, 1994).

Tablet dibuat terutama dengan cara kompresi menggunakan mesin yang mampu menekan bahan bentuk *punch* dan *die*. Alat kompresi tablet

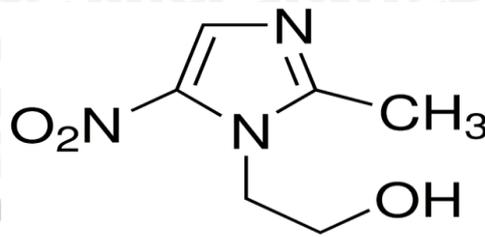
berupa alat berat dari berbagai kapasitas yang dipilih sesuai dengan dasar dari jenis tablet yang akan dibuat dengan cara menekan bahan tablet ke dalam cetakan, kemudian bahan tablet yang telah terbentuk dikeluarkan dari cetakan (Ansel, 1989).

Tablet vaginal adalah tablet yang telah dirancang untuk administrasi vagina dalam pengobatan infeksi lokal, sistemik dan penyerapan ke dalam jaringan vagina. Dinding vagina yang terdiri dari jaringan vaskular memberikan potensi absorpsi yang baik di seluruh lapisan membran. Hanya senyawa yang memiliki penggunaan khusus dalam mengobati sistem reproduksi yang diberikan melalui rute vagina, meskipun banyak obat yang diserap dengan baik dengan cara ini dan akan memberikan absorpsi yang efektif (Lachman *et al.*, 1994).

Banyak jenis produk yang telah dirancang untuk rute vagina termasuk krim, gel, supositoria, serbuk, larutan, suspensi dan busa serta tablet. Absorpsi rute vagina digambarkan melalui kinetika orde pertama sebagai dua jalur paralel, lipoidal dan jalur pori berair. Hal ini didasarkan pada penelitian mengenai penyerapan asam alifatik dan alkohol pada kelinci (Lachman *et al.*, 1994).

Obat yang paling sering digunakan dalam pengobatan rute vagina yakni nistatin, clotrimazol, metronidazol, ketokonazol dan sulfonamid. Desain formulasi tablet vaginal harus bertujuan untuk memberikan erosi tablet dalam cairan vagina, sebagai timbal balik dari tujuan untuk memberikan waktu kontak selama mungkin sehingga bisa meningkatkan efektivitasnya. Tablet vaginal biasanya memiliki massa dari 1 - 1,5 g, berbentuk datar dengan oval, buah pir dan siluet berbentuk peluru (Lachman *et al.*, 1994).

2.4 Metronidazol



Gambar 2.1 Struktur Kimia Metronidazol (USP XXX, 2007).

Metronidazol berbentuk hablur atau serbuk hablur, putih hingga kuning pucat, tidak berbau, stabil di udara, tetapi lebih gelap bila terpapar oleh cahaya. Metronidazol memiliki rumus molekul C₆H₉N₃O₃, bobot molekulnya sebesar 171,16 dan titik leburnya 159° – 163°. Senyawa ini sukar larut dalam eter; agak sukar larut dalam air, etanol dan kloroform (Depkes RI, 1995).

Metronidazol merupakan senyawa derivat nitroimidazol yang memiliki aktivitas anti bakteri dan anti protozoa. Gugus nitro dari metronidazol pada posisi 5 secara kimiawi sangat berperan untuk aktivitasnya karena mampu mereduksi dan berfungsi sebagai aseptor terhadap gugus elektron donor protein protozoa maupun bakteri. Akibatnya, terjadi gangguan proses biokimia, terjadinya interaksi terhadap DNA sehingga menyebabkan perubahan struktur heliks DNA (hilangnya struktur heliks DNA), pemecahan ikatan, dan kegagalan fungsi DNA (Siswandono dan Soekardjo, 2000).

2.5 Mukoadhesi

Mukoadhesi adalah interaksi antara permukaan musin dan suatu polimer sintetik atau polimer alam. Prinsip mukoadhesi ini ialah untuk memperpanjang waktu tinggal (*residence time*) obat pada organ tubuh yang

mempunyai lapisan mukosa. Selain itu, mukoadhesi akan menyebabkan terjadinya kontak yang sangat baik (*intimate*) antara bentuk sediaan dan jaringan yang mengabsorpsi, yang akan menyebabkan konsentrasi setempat obat tinggi dan diharapkan akan terjadi aliran obat yang tinggi melalui jaringan yang mengabsorpsi (Agoes, 2000).

Pada sediaan mukoadhesi, sediaan tersebut akan teradhesi pada tempat tertentu. Dan akan tinggal untuk waktu lebih lama sampai proses adhesi berakhir sehingga sediaan dapat tertahan sampai lebih dari 7 – 8 jam (Agoes, 2000).

2.5.1 Mekanisme Mukoadhesi

Untuk terjadinya proses mukoadhesi harus terjadi hal sebagai berikut (Agoes, 2000):

- a. Tahap pertama terjadinya kontak yang baik antara suatu bahan mukoadhesi dengan suatu jaringan. Dalam proses ini sebenarnya berlangsung dua mekanisme utama yaitu pembasahan dan pengembangan.
- b. Selanjutnya, sesudah terjadi kontak terjadi penetrasi rantai polimer mukoadhesi ke dalam celah permukaan jaringan. Kemudian akan terbentuk ikatan kimia lemah antara rantai polimer mukoadhesi dan mukus yaitu ikatan hidrogen, gaya Van der Waals dan ikatan hidrofobik (Agoes, 2000).

2.5.2 Metode Pengukuran Mukoadhesi

Terdapat beberapa metode yang digunakan untuk mengukur kemampuan mukoadhesi. Secara umum metode tersebut dibagi menjadi dua yaitu *in vivo* dan *in vitro*.

a. Metode *In Vivo*

Pengukuran *in vivo* relatif sedikit. Beberapa dari metode yang dilaporkan pengukuran waktu penempatan mukoadhesi pada sisi aplikasi. Waktu transit di saluran cerna pada beberapa mukoadhesi diuji dengan radioisotop. Untuk menyelidiki waktu transit di saluran cerna dengan mengembangkan metode *in vivo* pada tikus dengan cara menandai bahan-bahan mukoadhesi di lambung dan mukus dengan radioaktif pada potongan usus (Ahuja *et al.*, 1997).

b. Metode *In Vitro*

Kebanyakan metode *in vitro* berdasarkan pengukuran *tensile/shear stress*. Dalam penelitian digunakan metode *in vitro* "*tensile strength*" karena memberikan hasil uji mukoadhesi yang lebih baik. Selain itu, metode ini telah banyak digunakan dalam mengukur mukoadhesi. Metode *tensile strength* mengukur tekanan yang dibutuhkan untuk memecah ikatan adhesi antara membran model dan polimer uji. Instrumen yang digunakan adalah timbangan yang dimodifikasi atau *tensile tester* (Ahuja *et al.*, 1997).

2.6 Eksipien Tablet

2.6.1 Diluen

Zat diluen adalah suatu zat inert secara farmakologis yang ditambahkan ke dalam suatu formulasi sediaan tablet bertujuan untuk penyesuaian bobot, ukuran tablet sesuai yang dipersyaratkan, untuk

membantu kemudahan dalam pembuatan tablet dan meningkatkan mutu sediaan tablet (Siregar dan Wikarsa, 2010).

Dalam hal ini, penyesuaian bobot dilakukan untuk menambah bobot sediaan tablet jika dosis zat aktif tidak cukup untuk memenuhi ruah tablet. Walaupun diluen biasanya dianggap sebagai komponen tablet inert, zat ini secara signifikan dapat mempengaruhi sifat-sifat biofarmasetik, kimia dan fisik tablet jadi (Siregar dan Wikarsa, 2010).

Formulator harus mengingat bahwa interaksi fisik dan kimia pada komponen formula kemungkinan besar dapat ditingkatkan oleh kontak rapat reaktan yang dikempa rapat bersama-sama dalam padatan tablet (Siregar dan Wikarsa, 2010).

Biasanya tablet didesain agar ukuran tablet terkecil dapat dikempa dan dibentuk dengan baik. Jika dosis tablet dalam jumlah yang kecil, diperlukan diluen dalam jumlah besar. Jika jumlah dosisnya besar, diperlukan sedikit atau tidak perlu diluen dan penambahan eksipien lain perlu dijaga dalam jumlah minimal untuk menghindari terjadinya tablet yang lebih besar daripada ukuran yang dapat diterima. Meskipun dalam situasi dosis besar, bahan eksipien harus sering ditambahkan guna menghasilkan granul atau campuran kempa langsung yang dapat dikempa menjadi tablet yang dapat diterima (Siregar dan Wikarsa, 2010). Bahan pengisi yang dapat digunakan untuk kempa langsung disebut *filler-binder*, yang memiliki kemampuan meningkatkan daya alir dan kompaktilitas massa tablet (Sulaiman, 2007). Contoh diluen untuk kempa langsung antara lain

microcrystalline cellulose, dibasic calcium phosphate, lactose, calcium carbonat, amyllum dan sebagainya.

Diluen memiliki peran dalam pembentukan porositas, area viskositas di dalam tablet, sifat higroskopisitas dan hidrofobitasnya. Pembentukan porositas dan adanya area viskositas di dalam tablet dapat menentukan kemudahan air berpenetrasi ke dalam tablet. Jika tablet memiliki porositas yang kecil dan adanya area viskositas dalam tablet maka air akan sulit berpenetrasi ke dalam tablet. Sifat higroskopis dan hidrofob dari pengisi juga dapat mempengaruhi penetrasi air. Jika pengisi bersifat higroskopis maka akan mudah menyerap air sehingga membantu proses disintegrasi, disolusi dan membentuk daya adhesi. Namun, meskipun tablet bersifat hidrofob maka penetrasi air masih dapat melalui celah-celah antar partikel dalam tablet (porositas tablet) (Sugimoto *et al.*, 2006).

2.6.2 Pengikat

Bahan pengikat berfungsi memberi daya adhesi pada massa serbuk pada granulasi dan kempa langsung serta untuk menambah daya kohesi yang telah ada pada bahan pengisi. Bahan pengikat dapat ditambahkan dalam bentuk kering dan bentuk larutan. Pada pembuatan tablet dengan metode granulasi kering dan kempa langsung, bahan pengikat ditambahkan dalam bentuk kering. Hal ini berfungsi untuk memudahkan dalam proses pengempaan, sehingga tidak dibutuhkan tekanan tinggi untuk menghasilkan tablet yang cukup keras (Sulaiman, 2007). Contoh pengikat antara lain *amyllum, starch* 1500, PVP, NaCMC, gelatin, tragakan dan sebagainya.

2.6.3 Penghancur

Bahan penghancur adalah bahan yang ditambahkan pada granulasi tablet untuk menyebabkan pecahnya tablet kompresi ketika ditempatkan dalam suatu lingkungan yang mengandung air dan juga digunakan dalam bentuk sediaan padat untuk mendorong hancurnya massa padat menjadi partikel yang lebih kecil, yang lebih mudah terdispersi atau melarut (Ansel, 1989). Mekanisme kerja zat disintegran sebagai penghancur tablet pada umumnya terdiri atas tiga teori klasik, antara lain membentuk pori-pori kecil diseluruh matriks, fenomena secara fisik memutuskan ikatan partikel-partikel dalam matriks tablet dan reaksi kimia pelepasan gas yang menghancurkan struktur tablet.

Mekanisme umum yang paling luas diterima untuk zat penghancur tablet adalah pengembangan karena hampir semua penghancur dapat mengembang pada tingkat tertentu. Dalam hal ini, penghancur berfungsi menarik air ke dalam tablet, kemudian mengembang dan menyebabkan tablet pecah secara terpisah-pisah (Siregar dan Wikarsa, 2010). Contoh penghancur antara lain metilselulosa, gom, bentonit, alginat, primogel, explotab, ac-di-sol dan sebagainya.

2.6.4 Pelicin

Bahan pelicin memudahkan pendorongan tablet ke atas, keluar ruang cetakan melalui pengurangan penggesekan antara dinding dalam lubang ruang cetak dengan permukaan sisi tablet. Lebih lanjut sebaiknya dengan mengurangi dan memecah penggesekan stempel bawah (Voigt, 1994). Contoh pelubrikan antara lain magnesium stearat.

2.6.5 Glidan

Glidan adalah zat yang memperbaiki karakteristik aliran granulasi dengan mengurangi gesekan antar partikulat. Zat ini meningkatkan aliran zat dari lubang corong yang lebih besar ke lubang yang lebih kecil dan akhirnya ke lubang kempa mesin tablet. Glidan cenderung mengurangi adhesi sehingga menurunkan gesekan antar partikulat dari sistem secara menyeluruh (Siregar dan Wikarsa, 2010). Contoh glidan antara lain talk, magnesium oksida, bahan silikat dan *amylum*.

2.6.6 *Antiadherent*

Antiadherent merupakan bahan yang dapat mengatasi dan meminimalkan pengaruh kesulitan yang tidak dapat dikehendaki dalam proses pentabletan seperti timbulnya permukaan kasar pada tablet atau terkupil. Biasanya lubrikan yang berada dalam massa kempa juga bertindak sebagai *antiadherent*, tetapi dalam hal yang paling buruk perlu menambah lagi pati atau bahkan talk untuk mengatasi cacat (Siregar dan Wikarsa, 2010). Contoh *antiadherent* antara lain natrium lauril sulfat, talk, siloid, logam stearat dan sebagainya.

2.7 Metode Kempa Langsung

Metode kempa langsung merupakan suatu proses pencetakan tablet secara langsung dari campuran obat dan bahan tambahan yang akan mengalir serempak ke dalam ruang cetak tablet dan tidak memerlukan perlakuan awal melalui granulasi basah atau kering (Lachman *et al.*, 1986).

Keuntungan menggunakan metode kempa langsung adalah ekonomis, prosesnya tidak memerlukan kondisi lembab dan pemanasan, disosiasi partikelnya sangat baik, lebih stabil dan ukuran partikelnya merata (Lachman *et al.*, 1986).

Beberapa syarat bahan tambahan yang digunakan dalam metode kempa langsung adalah harus memiliki kemampuan mengalir yang baik; mudah untuk dicetak; dapat bercampur dengan berbagai jenis bahan aktif; tidak menunjukkan perubahan sifat kimia dan fisika selama penyimpanan; stabil terhadap udara, kelembaban dan panas; mempunyai kapasitas yang tinggi untuk mengeringkan bahan aktif; relatif tidak mahal; dapat bercampur dengan bahan warna secara homogen; tidak mempengaruhi ketersediaan biologis dari bahan aktif; dapat dikerjakan ulang tanpa kehilangan daya alir atau daya cetaknya (Lachman *et al.*, 1986).

2.7.1 Resiko Metode Kempa Langsung (Siregar dan Wikarsa, 2010).

- Dosis zat aktif

Masalah yang dihadapi dalam kempa langsung dengan zat aktif rendah berkisar pada distribusi zat aktif yang seragam (pencampuran) dan kemungkinan tak tercampurkan selama tahap pengempaan. Zat aktif yang dikarakterisasi dengan dosis tinggi, volume ruah yang tinggi, sifat kompatibilitas yang buruk, dan sifat aliran buruk tidak mungkin dikempa langsung.

- Pengisi, pengikat, dan kompresibilitas

Pemilihan eksipien yang sangat penting dalam kempa langsung adalah pengisi-pengikat. Bahan ini sering berlaku sebagai keseluruhan matriks yang berpengaruh pada keberhasilan atau

kegagalan formulasi. Pengisi-pengikat kempa langsung harus memiliki sifat kompresibilitas dan fluiditas yang baik. Dalam banyak hal, bahan ini merupakan bahan khusus yang tersedia hanya dari pemasok tertentu dan harganya relatif mahal.

Banyak zat aktif yang tak termampatkan dalam bentuk kristal atau amorf. Oleh karena itu, dalam memilih suatu pembawa, potensi utama pengencer-pengisi-pengikat perlu dipertimbangkan.

- Keseragaman kandungan

Selain kegagalan kompresibilitas, formulator tablet kempa langsung juga sangat memperhatikan keseragaman kandungan. Pada campuran kempa langsung, mudah tidak bercampur dalam tahap-tahap perlakuan pasca pencampuran. Kurangnya kelembaban dalam campuran dapat menimbulkan muatan statis yang menyebabkan ketidaktercampuran. Perbedaan dalam ukuran atau bobot jenis partikel-partikel zat aktif dan eksipien juga dapat menimbulkan ketidaktercampuran dalam corong atau bingkai pengisi mesin tablet.

- Peranan lubrikan

Pada umumnya, masalah yang berkaitan dengan lubrikasi campuran kempa langsung berkisar pada jenis dan jumlah lubrikan yang dibutuhkan untuk menghasilkan efek lubrikasi yang memadai dan pengaruh pelunakan yang dihasilkan dari lubrikasi. Karena terdapat lebih banyak permukaan yang tersedia yang harus dilapisi dengan lubrikan dalam campuran kempa langsung, efek pelunakan pada pengempaan meningkat.

2.7.2 Karakteristik eksipien

Persyaratan eksipien yang paling penting terutama untuk pengisi-pengikat adalah kompaktilitas yang tinggi, sifat alir yang baik, sifat pencampuran yang baik, kepekaan lubrikan yang rendah, sifat stabilitas yang baik, bersifat inert, dapat bercampur dengan semua zat dalam formulasi, tidak mempengaruhi ketersediaan hayati, mempercepat disintegrasi tablet, mempercepat pelepasan zat aktif, dapat dikerjakan ulang tanpa kehilangan karakteristik aliran atau kompresibilitas, keefektifan biaya dan reproduibilitas sifat fisik dan fisikomekanik dari bets ke bets (Siregar dan Wikarsa, 2010).

2.8 Pemeriksaan Massa Cetak

Pemeriksaan ini dimaksudkan untuk pemilihan formula yang cocok sebelum dicetak menjadi tablet. Pemeriksaan massa cetak ini meliputi:

2.8.1 Pengujian Kompresibilitas dan Kemampuan Alir Massa Cetak

Untuk mengukur kompresibilitas massa cetak diperlukan data tentang bobot jenis massa cetak. Pengukuran bobot jenis meliputi bobot jenis nyata (*bulk density* = ρ_0), bobot jenis mampat (*tap density* = ρ_1) dan bobot jenis nyata (*true density* = ρ) (Cartensen, 1974).

2.8.1.1 Kompresibilitas

Kompresibilitas adalah kemampuan massa cetak untuk menjadi bentuk yang lebih stabil jika mendapat tekanan yaitu mudah untuk menyusun diri pada saat memasuki ruang kompresi kemudian mengalami suatu deformasi menjadi bentuk yang mampat dan akhirnya menjadi stabil (Lachman

et al., 1986). Peran kompresibilitas dihitung untuk mengetahui kemampuan aliran serbuk untuk dapat mengalir, didapat dari selisih antara bobot jenis mampat dan bobot jenis nyata, dibagi bobot jenis mampat dikali 100%.

Hubungan kompresibilitas dengan sifat alir dapat dilihat pada tabel berikut (Siregar, 2010):

Tabel 2.1 Hubungan kompresibilitas dan sifat alir

% Kompresibilitas	Kemampuan Alir
5 – 15	Baik sekali
12 – 16	Baik
18 – 21	Agak baik
25 – 32	Buruk
33 – 38	Sangat buruk
>40	Sangat sangat buruk (serbuk kohesif)

2.8.1.2 Daya Alir

Daya alir adalah kemampuan massa cetak untuk mengalir dari corong mesin tablet ke dalam ruang cetak tablet. Terdapat dua prinsip pengukuran daya alir massa cetak, yaitu:

1. Menguji kecepatan alir massa cetak

Kecepatan alir massa cetak dapat diuji dengan menggunakan metode corong. Kemampuan alir massa cetak dikatakan baik bila waktu yang dibutuhkan untuk

mengalir 100 g bahan adalah lebih besar dari 10 detik (Siregar dan Wikarsa, 2010).

2. Mengukur sudut diam massa cetak

Penentuan kemampuan alir diukur melalui sudut kemiringan yang diberikan jika suatu massa cetak mengalir bebas dari sebuah corong ke suatu dasar membentuk kerucut. Semakin datar kerucut, sudut kemiringannya semakin kecil sehingga kemampuan alir serbuk semakin baik. Sudut diam dapat dilihat dengan rumus (Voigt, 1994):

$$\tan \alpha = h/r$$

Keterangan: α = sudut diam

r = jari-jari lingkaran alas kerucut

h = tinggi kerucut massa cetak

Hubungan sudut diam dengan kemampuan alir massa cetak dapat dilihat pada tabel berikut (Lachman *et al.*, 1994):

Tabel 2.2 Hubungan sudut diam dan kemampuan alir massa cetak

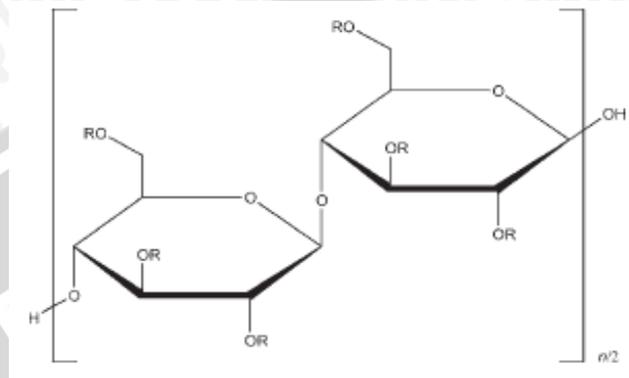
Sudut diam (°)	Kemampuan alir
<25	Sangat baik
25 – 45	Baik
45 – 60	Cukup
>60	Buruk

2.8.2 Distribusi Ukuran Partikel

Ukuran partikel massa cetak merupakan salah satu faktor penting dalam menentukan karakteristik tablet yang diperoleh. Efek dari ukuran partikel ini antara lain dalam hal kecepatan disintegrasi dan frekuensi terjadinya *capping*. Untuk mendapatkan tablet yang baik, distribusi ukuran harus sesuai dengan kurva distribusi normal dengan sejumlah kecil *fines*. Persentase *fines* yang dikehendaki adalah 10 – 20%. *Fines* diperlukan untuk memperbaiki pengisian massa cetak dari sepatu corong ke ruang matriks dan membantu pembentukan ikatan fisika (Voigt, 1994).

2.9 Formula Tablet

2.9.1 Hidroksi Propil Metil Seluosa



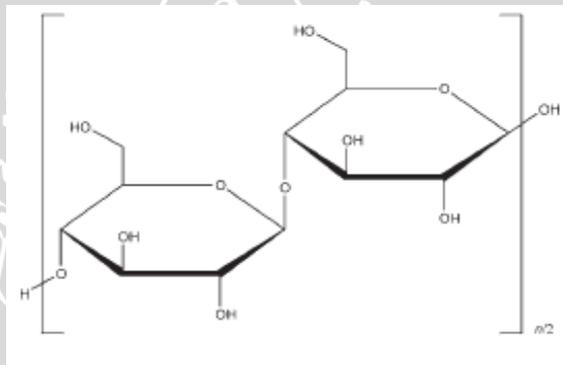
Gambar 2.2 Struktur kimia HPMC (Rowe *et al.*, 2009).

Hidroksi propil metil selulosa merupakan serbuk berwarna putih atau krem – putih, berserat atau butiran serbuk, tidak berbau, tidak berasa, dan memiliki berat molekul 10000 – 1500000. HPMC memiliki kelarutan larut dalam air dingin, membentuk larutan koloid kental; praktis tidak larut dalam air panas, kloroform, etanol (95%) dan eter; tetapi larut dalam campuran etanol dan diklorometana, dan campuran air dan alkohol. HPMC digunakan sebagai agen mukoadhesif dengan konsentrasi 30% (Rowe *et al.*, 2009).

Hidroksi propil metil selulosa merupakan polimer semi sintesis yang bersifat hidrofilik dan biodegradabel yang dapat terdegradasi oleh enzim selulose. Ketika terjadi kontak dengan air atau cairan saluran cerna, maka akan terjadi hidrasi dan peregangan rantai sehingga dapat membentuk lapisan gel kental. Pelepasan obat terjadi melalui difusi dan atau erosi dari matriks (Asane *et al.*, 2008).

Campuran dari alkil hidroksi alkil selulosa eter terdiri dari gugus metoksi dan hidroksiopropil. Maka gugus hidroksi akan membentuk ikatan hidrogen dengan gugus hidrofilik fungsional (karboksil atau hidroksil) pada polimer mukoadhesif sehingga mencegah interaksi tegangan permukaan mukosa. Formasi ikatan hidrogen antara gugus hidrofilik polimer mukoadhesif dengan lapisan mukus dari permukaan mukosa merupakan faktor yang menentukan lamanya mukoadhesif terjadi (Asane *et al*, 2008).

2.9.2 Microcrystalline Cellulose



Gambar 2.3 Struktur kimia *Microcrystalline Cellulose* (Rowe *et al.*, 2009).

Microcrystalline cellulose merupakan serbuk berwarna putih, tidak berbau dan tidak berasa. Senyawa ini memiliki rumus kimia $(C_6H_{10}O_5)_n$. Senyawa ini digunakan sebagai diluen dalam rancangan formula penelitian ini.

Microcrystalline cellulose merupakan eksipien yang baik untuk metode kempa langsung karena memiliki kompatibilitas yang baik dan persebaran yang baik. Selain itu, *microcrystalline cellulose* dapat membantu mempercepat waktu disintegrasi ketika ditempatkan

dalam lingkungan yang berair, baik pada zat aktif yang larut air maupun tidak larut air (Siregar dan Wikarsa, 2010).

2.9.3 *Dibasic Calcium Phosphate* (Rowe et al., 2009)

Dibasic Calcium Phosphate memiliki nama lain *Emcompress* dengan rumus molekul CaHPO_4 dan berat molekul sebesar 136,06. Senyawa ini berbentuk serbuk atau kristal berwarna putih, tidak berbau dan tidak berasa. Kelarutannya yaitu praktis tidak larut dalam eter, etanol dan air; larut dalam pelarut asam. Dalam penelitian ini, senyawa ini digunakan sebagai diluen.

Dibasic calcium phosphate baik digunakan sebagai eksipien karena sifat kekompakannya serta sifat alirnya yang baik. Namun, ketika dipadatkan dengan tekanan yang tinggi dapat terjadi laminasi dan *capping*. pada penggunaan bahan ini, diperlukan tambahan pelicin seperti magnesium stearat 1% atau natrium stearil fumarat 1%.

Dibasic calcium phosphate bersifat non higroskopis sehingga stabil pada suhu kamar.

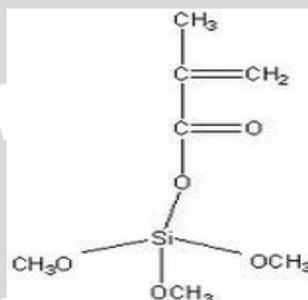
2.9.4 *Starch 1500* (Rowe et al., 2009)

Starch 1500 berbentuk serbuk berwarna putih, tidak berbau, memiliki rumus molekul $(\text{C}_5\text{H}_{10}\text{O}_5)_n$. Senyawa ini memiliki kelarutan praktis tidak larut dalam pelarut organik. Sebagai pengikat tablet yang menggunakan metode kempa langsung, digunakan konsentrasi antara 5 – 20%.

Starch 1500 merupakan modifikasi dari pati yang bertujuan untuk meningkatkan sifat alir dan karakteristik kompresi. Bahan ini dapat digunakan sebagai bahan pengikat pada kempa langsung.

Starch 1500 dapat berperan sebagai *self-lubricating*, tapi meskipun demikian jika digunakan bersama eksipien lain perlu ditambahkan pelicin untuk formulasi. Selain itu, *Starch* 1500 juga bersifat higroskopis.

2.9.5 Ac-Di-Sol (Rowe *et al.*, 2009)



Gambar 2.4 Struktur kimia Ac-Di-Sol (Rowe *et al.*, 2009)

Ac-di-sol berbentuk serbuk tidak berwarna, putih atau keabu-abuan. Memiliki kelarutan yang tidak larut dalam air, mengembang dengan cepat setelah kontak dengan air; praktis tidak larut dalam aseton, etanol dan toluen. Digunakan sebagai penghancur tablet dengan konsentrasi sebesar 0,5 - 5%.

Ac-di-sol merupakan suatu bentuk *crosslink* karboksimetilselulosa natrium. Bahan ini termasuk dalam *super desintegrant* sehingga dapat memberikan waktu hancur yang singkat agar dapat meningkatkan disolusi zat aktif.

2.9.6 Magnesium Stearat (Rowe *et al.*, 2009)

Magnesium stearat berbentuk serbuk sangat halus, putih, cerah, memiliki bau asam stearat sedikit dan memiliki rasa yang khas. Rumus molekulnya $C_{36}H_{70}MgO_4$ dengan berat molekul 591,24. Senyawa ini praktis tidak larut dalam air, etanol dan eter; sedikit larut

dalam benzen hangat dan etanol hangat. Digunakan sebagai pelicin pada pembuatan tablet dengan konsentrasi 0,25 – 5%.

Magnesium stearat memiliki efek pelunakan dan akan membentuk film hidrofobik yang tipis di sekeliling eksipien tablet sehingga mencegah penetrasi air melewati pori tablet dan menunda disintegrasi serta disolusi zat aktif. Hal ini dapat diatasi dengan cara menggunakan dalam jumlah yang tepat dan membatasi lama waktu pencampuran lubrikan kurang lebih hanya 2 – 5 menit sehingga dengan waktu pencampuran yang singkat maka lubrikan ini dapat ditambahkan terakhir (Siregar dan Wikarsa, 2010).

2.9.7 Talk (Rowe *et al.*, 2009)

Talk berbentuk bentuk serbuk hablur, sangat halus licin, mudah melekat pada kulit, bebas dari butiran, warna putih atau putih kelabu, tidak berbau dan tidak berasa. Rumus molekul senyawa ini $Mg_6(Si_2O_5)_4(OH)_4$. Talk tidak larut hampir dalam semua pelarut. Digunakan sebagai *antiadherent* dan glidan dengan konsentrasi 1 – 10%.

Penambahan talk sebagai glidan dalam formulasi untuk meningkatkan fluiditas massa yang akan dikempa sehingga massa tersebut dapat mengisi die dalam jumlah yang seragam. Sebagai glidan, talk telah terbukti lebih baik daripada *amylum*.

2.9.8 Colloidal Silicon Dioxide (Rowe *et al.*, 2009)

Colloidal Silicon Dioxide memiliki nama lain Cab-o-sil dengan rumus molekul SiO_2 dan berat molekulnya 60,08. Cab-o-sil submikroskopik dengan ukuran partikel 15 nm, ringan, putih kebiruan,

tidak berbau, tidak berasa, serbuk amorf. Kelarutan senyawa ini praktis tidak larut dalam pelarut organik, air dan asam, kecuali asam fluorida; larut dalam larutan panas alkali hidroksida. Digunakan sebagai glidan dengan konsentrasi 1%.

Colloidal silicon dioxide memiliki ukuran partikel kecil dan luas permukaan yang spesifik sehingga dapat memberikan karakteristik aliran yang diinginkan dan dimanfaatkan untuk meningkatkan sifat alir serbuk kering dalam proses pencetakan tablet. Selain itu, *colloidal silicon dioxide* dapat berperan sebagai adsorben dalam serbuk.

2.10 Pemeriksaan Mutu Tablet

2.10.1 Kekerasan Tablet

Tablet yang dibuat harus mempunyai kekuatan dan kekerasan tertentu agar dapat bertahan terhadap guncangan mekanik pada saat pengemasan dan pengiriman. Kekerasan tablet bukanlah indikator absolut dari kekuatan tablet karena pada beberapa formulasi bila dikempa menjadi tablet yang sangat keras, cenderung akan terjadi *capping* sehingga menghilangkan bagian atas tablet tersebut. Oleh sebab itu, cara lain untuk mengukur kekuatan tablet yaitu dengan melihat kerapuhan tablet tersebut (Lachman *et al.*, 1986). Tablet dikatakan baik jika mempunyai kekerasan 4 – 8 kg (Parrot, 1971).

2.10.2 Kerapuhan

Kerapuhan tablet adalah proses menurunnya bobot tablet karena guncangan, goresan, kikisan dalam proses pengemasan dan transportasi. Kerapuhan dinyatakan sebagai massa seluruh partikel

yang dilepaskan dari tablet akibat beban pengujian mekanis, dinyatakan dalam persen yang mengacu pada massa bobot tablet awal sebelum pengujian (Voight, 1995).

Kerapuhan tablet yang diperbolehkan sekitar 1%. Alat yang digunakan untuk menguji friabilitas adalah *Rolling and Impact Durability Tester* untuk menguji akibat guliran dan jatuhnya; *Abration Tester* untuk menguji gesekan atau kikisan terhadap tablet (USP XXX, 2007).

2.10.3 Keseragaman Bobot

Tablet harus dapat memenuhi keseragaman bobot yang dipersyaratkan oleh Farmakope Indonesia III. Caranya dengan menimbang 20 tablet, hitung bobot rata-rata tiap tablet. Jika ditimbang satu per satu, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan di kolom A dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B pada tabel berikut ini (Depkes RI, 1979).

Tabel 2.3 Penyimpangan bobot rata-rata tablet

Bobot rata-rata	Penyimpangan bobot rata-rata (%)	
	A	B
25 mg atau kurang	15	30
26 mg – 150 mg	10	20
151 mg – 300 mg	7,5	15
Lebih dari 300 mg	5	10

2.10.4 Keseragaman Ukuran

Menurut Farmakope Indonesia III, tablet mempunyai keseragaman ukuran yang baik jika garis tengah tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ tebal tablet (Depkes RI, 1979).

2.10.5 Daya Mengembang Tablet

Karakteristik pengembangan tablet berhubungan dengan polimer yang digunakan dan lingkungannya. Pengembangan tablet bergantung pada konsentrasi polimer dan adanya air. Jumlah air yang optimum menghasilkan daya mukoadhesi yang maksimum. Adanya air yang masuk ke dalam tablet membuat perpecahan beberapa belitan antar molekul polimer sehingga terjadi pergerakan rantai polimer menuju permukaan mukus atau berpenetrasi ke dalam mukus. Hal ini menyebabkan terbentuknya ikatan kimia yaitu ikatan hidrogen dari polimer dengan mukus (Peppas, 1985).