

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tablet

Tablet adalah sediaan padat yang mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi. Berdasarkan metode pembuatan, dapat digolongkan sebagai tablet cetak dan tablet kempa. Tablet kempa dibuat dengan memberikan tekanan tinggi pada serbuk atau granul menggunakan cetakan baja. Tablet dapat dibuat dengan cara menekan massa serbuk lembab dengan tekanan rendah ke dalam lubang cetakan. (DepKes RI, 1995).

2.1.1 Syarat-syarat tablet

Syarat-syarat tablet, yaitu :

- Ukuran seragam : diameter tablet 1 $\frac{1}{2}$ -3 kali tebal tablet. (Zaman, 1990)
- Bobot seragam : penyimpangan rata-rata untuk tablet dengan berat 300 mg atau lebih, ialah 5-10%. (Zaman, 1990)
- Waktu hancur / disintegrasi tablet : harus hancur dalam air dalam waktu tidak lebih dari 15 menit pada suhu 36° – 38° C. (Zaman, 1990)

- Waktu hancur tablet bersalut gula atau bersalut selaput : harus hancur dalam air dalam waktu tidak lebih dari 60 menit. (Zaman, 1990)
- Waktu hancur tablet bersalut enteric : zat penyalut dilarutkan dulu dalam HCL0,06 N selama 3 jam, kemudian tablet dimasukkan ke dalam dapar pH 6,8 (Zaman, 1990)
- Tablet harus hancur dalam waktu 60 menit pada suhu 36°- 38°C (Zaman, 1990).

2.1.2 Jenis Tablet

Berbagai macam bentuk tablet yaitu

1. Tablet untuk obat luar

Tablet ini umumnya mudah larut dan digunakan sebagai obat luar setelah dilarutkan dalam volume air tertentu untuk mendapatkan larutan dengan konsentrasi tertentu pula. (Zaman, 1990)

2. Tablet untuk obat dalam

Tablet ini pada hakekatnya adalah puyer yang dibuat kompak secara kempa cetak. Suatu variasi dari obat dalam ialah tablet effervescent yang bila dimasukkan ke dalam air akan melarutkan serta membebaskan CO₂. (Zaman, 1990)

3. Dragee

Tablet bersalut gula dengan atau tanpa penambahan zat warna. (Zaman, 1990)

4. Lozenges

Tablet ini diisap seperti permen, efek utamanya adalah antiseptic pada mukosa mulut atau tenggorokan. (Zaman, 1990)

5. Tablet sublingual dan tablet intrabuccal

Table sublingual, diletakkan dibawah lidah, melarut relatif cepat dan bahan obatnya diabsorpsi melalui mukosa. (Zaman, 1990)

6. Tablet bersalut enterik

Disalut dengan bahan atau zat penyalut yang relative tidak larut dalam suasana asam di lambung, tetapi hancur dan larut dalam suasana relative basa di usus dan membebaskan obat yang terkandung dalam tablet (entericcoating). (Zaman, 1990)

7. Tablet sustained release

Tujuan pemberian tablet sustained release ialah untuk menghindarkan pemberian obat berulang kali dalam sehari, cukup sekali dalam sehari. (Zaman, 1990)

8. Tablet yang dimasukkan kedalam rongga tubuh, khususnya vagina. (Zaman, 1990)

9. Tablet implantasi (pellet atau implants) (Zaman, 1990)

Penggunaannya dengan mengimplantasi pellet di bawah kulit, penyerapan bahan obat terjadi secara sangat perlahan dalam kurun waktu yang lama. (Zaman, 1990).

2.1.3 Komponen Pengisi Tablet

Tablet umumnya disamping zat aktif, juga mengandung zat pengisi, zat pengikat, zat penghancur dan zat pelicin. Untuk tablet tertentu zat pewarna, zat perasa, dan bahan-bahan lainnya dapat ditambahkan jika diperlukan. Komposisi umum dari tablet adalah:

1. Zat Berkhasiat / Zat Aktif

Zat berkhasiat atau zat aktif jarang diberikan dalam keadaan murni, tetapi harus dikombinasikan terlebih dahulu dengan zat-zat yang bukan obat yang mempunyai fungsi khusus agar dapat dibentuk menjadi sediaan tablet (Anief, 1994).

2. Zat Pengisi

Zat pengisi adalah suatu zat yang ditambahkan ke dalam suatu formulasi tablet bertujuan untuk penyesuaian bobot dan ukuran tablet sehingga sesuai dengan persyaratan, untuk membantu kemudahan dalam pembuatan tablet, dan meningkatkan mutu sediaan tablet (Siregar, 2008).

3. Zat Pengikat

Zat pengikat dimaksudkan agar tablet tidak pecah atau retak, dan dapat dibentuk menjadi granul sehingga dapat dikempa atau dicetak (Anief, 1994).

4. Zat Penghancur

Zat penghancur dimaksudkan untuk memudahkan pecahnya tablet ketika berkontak dengan cairan saluran pencernaan dan mempermudah absorpsi (Lachman dkk, 1994).

5. Zat Pelicin

Zat pelicin adalah zat tambahan yang digunakan dalam formulasi sediaan tablet untuk mempermudah pengeluaran sediaan tablet dari dalam lubang kempa dan untuk mencegah tablet melekat pada dinding lubang kempa (Siregar, 2008)

2.1.4 Keuntungan Sediaan Tablet

Sediaan tablet banyak digunakan karena memiliki beberapa keuntungan, yaitu :

1. Tablet dapat bekerja pada rute oral yang paling banyak dipilih;
2. Tablet memberikan ketepatan yang tinggi dalam dosis;
3. Tablet dapat mengandung dosis zat aktif dengan volume yang kecil sehingga memudahkan proses pembuatan, pengemasan, pengangkutan, dan penyimpanan.
4. Bebas dari air, sehingga potensi adanya hidrolisis dapat dicegah atau diperkecil.

Dibandingkan dengan bentuk sediaan lain, sediaan tablet mempunyai keuntungan, antara lain :

1. Volume sediaan cukup kecil dan wujudnya padat (merupakan bentuk sediaan oral yang paling ringan dan paling kompak), memudahkan pengemasan, penyimpanan, dan pengangkutan.

2. Tablet merupakan bentuk sediaan yang utuh (mengandung dosis zat aktif yang tepat/teliti) dan menawarkan kemampuan terbaik dari semua bentuk sediaan oral untuk ketepatan ukuran serta variabilitas kandungan yang paling rendah;
3. Dapat mengandung zat aktif dalam jumlah besar dengan volume yang kecil;
4. Tablet merupakan sediaan yang kering sehingga zat aktif lebih stabil.
5. Tablet sangat cocok untuk zat aktif yang sulit larut dalam air.
6. Zat aktif yang rasanya tidak enak akan berkurang rasanya dalam tablet.
7. Pemberian tanda pengenal produk pada tablet paling mudah dan murah; tidak memerlukan langkah pekerjaan tambahan bila menggunakan permukaan pencetak yang bermonogram atau berhiasan timbul.
8. Tablet paling mudah ditelan serta paling kecil kemungkinan tertinggal di tenggorokan, terutama bila bersalut yang memungkinkan pecah/hancurnya tablet tidak segera terjadi;
9. Pelepasan zat aktif dapat diatur (tablet lepas tunda, lepas lambat, lepas terkendali)
10. Tablet dapat disalut untuk melindungi zat aktif, menutupi rasa dan bau yang tidak enak, dan untuk terapi lokal (salut enterik).
11. Dapat diproduksi besar-besaran, sederhana, cepat, sehingga biaya produksinya lebih rendah.
12. Pemakaian oleh penderita lebih mudah.

13. Tablet merupakan bentuk sediaan oral yang memiliki sifat pencampuran kimia, mekanik, dan stabilitas mikrobiologi yang paling baik.(Lachman, 2008).

2.2 Upaya Peningkatan Kelarutan Tablet

Teknik untuk memperbaiki kelarutan tablet dapat dikategorikan menjadi tiga yaitu modifikasi fisik, modifikasi kimia dari substansi obat dan teknik lainnya. Teknik modifikasi fisik dapat dilakukan dengan cara memperkecil ukuran partikel seperti mikronisasi dan nanosuspensi, modifikasi sifat Kristal seperti polimorf, formula amorf dan *co-crystallization*, dispersiobat pada bahan pembawa atau *carrier* campuran dan dispersi padat.

Modifikasi kimia dapat dilakukan dengan cara mengubah pH, penambahan dapar, derivatisasi, kompleksasi dan mengubah ke dalam bentuk garam.

Faktor-faktor yang mempengaruhi kecepatan disolusi yaitu (Martin, 1993):

1. Suhu

Peningkatan suhu umumnya memperbesar kelarutan (C_s) suatu zat yang bersifat endotermik serta memperbesar harga koefisien difusi zat. Menurut Einstein, koefisien difusi dapat dinyatakan melalui persamaan berikut (Martin, 1993):

- D : koefisien difusi
- r : jari-jari molekul
- k : konstanta Boltzman
- η : viskositas pelarut
- T : suhu

2. Viskositas

Turunnya viskositas pelarut akan memperbesar kecepatan disolusi suatu zat sesuai dengan persamaan Einstein. Peningkatan suhu juga menurunkan viskositas dan memperbesar kecepatan disolusi. (Martin, 1993)

3. pH pelarut

pH pelarut sangat berpengaruh terhadap kelarutan zat-zat yang bersifat asam atau basa lemah. (Martin, 1993)

4. Pengadukan

Kecepatan pengadukan akan mempengaruhi tebal lapisan difusi (h). jika pengadukan berlangsung cepat, maka tebal lapisan difusi akan cepat berkurang. (Martin, 1993)

5. Ukuran Partikel

Jika partikel zat berukuran kecil maka luas permukaan efektif menjadi besar sehingga kecepatan disolusi meningkat. (Martin, 1993)

6. Polimorfisme

Kelarutan suatu zat dipengaruhi pula oleh adanya polimorfisme. Struktur internal zat yang berlainan dapat memberikan tingkat kelarutan yang berbeda juga. Kristal meta stabil umumnya lebih mudah larut daripada bentuk stabilnya, sehingga kecepatan disolusinya besar. (Martin, 1993)

7. Sifat Permukaan Zat

Pada umumnya zat-zat yang digunakan sebagai bahan obat bersifat hidrofob. Dengan adanya surfaktan di dalam pelarut, tegangan permukaan antar partikel zat dengan pelarut akan menurun sehingga zat mudah terbasahi dan kecepatan disolusinya bertambah. (Martin, 1993)

2.2.1 Memperkecil Ukuran Partikel

Kelarutan obat bergantung pada ukuran partikel, semakin kecil bentuk partikel area permukaan untuk rasio volume semakin meningkat. Semakin luas area permukaan dapat menyebabkan interaksi yang lebih besar dengan pelarut dan dapat menyebabkan peningkatan kelarutan.

Perubahan ukuran partikel merupakan metode yang efisien, mudah dilakukan dan ekonomis dalam memperbaiki kelarutan obat. Metode konvensional dalam memperkecil ukuran partikel seperti *comminution* dan *spray-drying* membutuhkan tekanan mesin untuk disagregasi bahan aktif. Metode konvensional lainnya adalah mikronisasi, mikronisasi dapat meningkatkan laju disolusi obat dengan memperbesar luas permukaan. Mikronisasi dapat dilakukan dengan teknik *milling* menggunakan jet-mill, rotor stator colloid mills atau yang lainnya. Teknik mikronisasi tidak dapat dilakukan pada obat dengan dosis besar karena tidak merubah saturasi kelarutan obat.

2.2.2 Dispersi Padat

Dispersi padat merupakan salah satu teknik yang berfungsi dalam meningkatkan disolusi, absorpsi dan efikasi obat. Teknik dispersi padat berarti sediaan padat yang mengandung minimal 2 komponen berbeda, biasanya dalam matrix hidrofilik dan obat hidrofobik. Bahan pembawa yang biasanya digunakan dalam teknik dispersi padat ini adalah polyvinylpyrrolidone (Povidone, PVP), polyethylene glycols (PEGs), Plasdone-S630. Surfaktan yang digunakan seperti Tween-80, docusate sodium, Myrj-52, Pluronic-F68, dan sodium lauryl sulphate (SLS).

Keuntungan dari dispersi padat yaitu:

1. Penyiapan dispersi padat dihasilkan dengan mengurangi ukuran partikel sehingga luas permukaannya meningkat dan meningkatkan laju disolusi. Akibatnya meningkatkan bioavailabilitas. (Vasconcelos dkk,2007)
2. Kemampuan terbasahi meningkat selama produksi dispersi padat sehingga meningkatkan kelarutan. Disini pembawa memainkan peranan untuk meningkatkan pembasahan dari partikel. (Vasconcelos dkk,2007)
3. Partikel pada dispersi padat ditemukan memiliki derajat porositas yang lebih tinggi. Peningkatan porositas dari partikel dispersi padat meningkatkan profil pelepasan obat. Peningkatan porositas juga tergantung pada sifat pembawa. (Vasconcelos dkk,2007)
4. Pada obat dispersi padat memberikan larutan supersaturasi yang dianggap menjadi bentuk polimorfik metastabil. Akibatnya dihasilkan obat dalam bentuk amorf yang kelarutan partikelnya meningkat. (Vasconcelos dkk,2007)

2.2.2.1 Klasifikasi Dispersi Padat

Chiou dan Riegelman membagi dispersi padat ke dalam enam tipe : campuran eutektik sederhana, larutan padat, larutan dan suspense gelas, endapan amorf dalam pembawa kristal, gabungan senyawa atau bentuk kompleks, dan kombinasi dari kelima tipe sebelumnya.

Campuran eutektik sederhana dilakukan dengan proses pemadatan secara cepat duasenyawa yang dileburkan. Sistem ini secara termodinamika mirip

dengan campuran fisika kedua komponen kristalnya. Sehingga pola difraksi sinar X merupakan penjumlahan dari kedua komponen ini. Contohnya campuran parasetamol-urea, kloramfenikol-urea, dan griseofulvin-PEG 2000.

Larutan padat adalah dua komponen Kristal berada dalam satu fase yang homogen. Ukuran partikel obat dalam larutan padat berkurang hingga tingkat molekular. Sehingga, kecepatan disolusi larutan padat lebih tinggi dibandingkan dengan campuran eutektik. Contohnya hidrokortison asetat dalam PEG 6000.

Larutan gelas adalah keadaan solute terlarut dalam sistem gelas yang homogen. Suspensi gelas adalah campuran antara partikel yang mengendap dan tersuspensi di dalam sistem gelas. Contoh pembawa yang dapat membentuk larutan dan suspensi gelas yaitu asam sitrat, dekstrosa, sukrosa, galaktosa, PVP, dan PEG.

Endapan amorf dalam pembawa kristalin adalah obat yang sebelumnya dalam bentuk kristalin mengendap dalam bentuk amorf pada pembawa kristalin. Jika terdapat pembawa, obat tersebut memiliki kecenderungan mengendap lebih cepat dalam bentuk amorf.

Gabungan senyawa atau bentuk kompleks ditandai dengan kompleksasi dari dua komponen dalam satu biner selama persiapan dispersi padat. Ketersediaan obat membentuk kompleks tergantung pada kelarutan, disosiasi konstan, dan tingkat penyerapan intrinsik kompleks.

2.2.2.2 Metode Persiapan Dispersi Padat

2.2.2.2.1 Metode Peleburan

Metode ini pertama kali diusulkan Sekiguchi dan Obi tahun 1961. Untuk membuat bentuk sediaan dispersi padat. Campuran obat dan pembawa yang larut air dilebur secara langsung sampai meleleh. Campuran tersebut didinginkan dan dibekukan pada penangas berisi es (*ice bath*) dengan pengadukan kuat. Masa padat dihancurkan, diserbuk dan diayak (Goldberg dkk., 1966). Massa padat tersebut biasanya membutuhkan penyimpanan satu hari atau lebih dalam desikator pada suhu kamar untuk pengerasan dan kemudahan diserbuk (Levy, 1963).

Keuntungan utama metode ini adalah sederhana dan ekonomis. Sebagai tambahan dapat dicapai supersaturasi zat terlarut atau obat pada sistem dengan mengkristalkan lelehan langsung secara cepat dari temperatur tinggi. Di bawah kondisi seperti itu, molekul zat terlarut tertahan pada matriks pelarut dengan proses pemadatan langsung. Sehingga didapat dispersi kristalit yang lebih halus dari sistem campuran eutetis sederhana bila metode ini digunakan. Kekurangannya adalah banyak zat baik obat atau pembawa, dapat terurai atau menguap selama proses peleburan pada suhu tinggi (Chiou dan Riegelman, 1971).

2.2.2.2.2 Metode Pelarutan

Metode ini telah lama digunakan dalam pembuatan dispersi padat atau kristal campuran senyawa organik dan anorganik (Chiou dan Riegelman, 1971). Dispersi padat dibuat dengan melarutkan campuran dua komponen padat dalam suatu pelarut umum, diikuti dengan penguapan pelarut. Metode ini digunakan

untuk membuat dispersi padat β - karoten-polivinilpirolidon (Tachibana dan Nakamura, 1965), sulfathiazol-polivinilpirolidon (Simonelli dkk., 1969). Salah satu syarat penting untuk pembuatan dispersi padat dengan metode pelarutan adalah bahwa obat dan pembawa cukup larut dalam pelarut. Suhu yang digunakan untuk penguapan pelarut biasanya terletak pada kisaran 23-65° C (Leuner dan Dressman, 2000). Keuntungan utama dari metode ini adalah penguraian obat atau pembawa dapat dicegah karena penguapan pelarut terjadi pada suhu rendah. Kekurangannya adalah biaya mahal, kesukaran memisahkan pelarut secara sempurna, kemungkinan efek merugikan dari pelarut yang jumlahnya dapat diabaikan terhadap stabilitas obat, pemilihan pelarut umum yang mudah menguap, dan kesukaran menghasilkan kembali bentuk kristal (Chiou dan Riegelman, 1971).

2.2.2.2.3 Metode Campuran (Pelarutan-Peleburan)

Sistem dispersi padat dibuat dengan melarutkan dahulu obat dalam pelarut yang sesuai dan mencampurnya dengan lelehan polietilen glikol, dapat dicapai dibawah suhu 70° C, tanpa memisahkan pelarut (Chiou dan Riegelman, 1971).

2.2.2.3 Pembawa Dispersi Padat

Pembentukan sistem dispersi padat dalam pembawa yang mudah larut telah luas digunakan diantaranya: polivinilpirolidon (PVP), polietilen glikol (PEG), polivinilalkohol (PVA), derivat selulosa, poliakrilat dan polimethakrilat, urea, gula, poliol dan polimernya, dan emulsifier (Leuner dan Dressman, 2000). Polietilen glikol (PEG) disebut juga makrogol, merupakan polimer tambahan dari etilen

oksida dengan rumus struktur $H(OCH_2CH_2)_nOH$, dimana n adalah jumlah rata-rata gusus oksietilen (Ditjen POM, 1995). PEG umumnya mempunyai bobot molekul antara 200-300000, konsistensinya sangat dipengaruhi oleh berat molekulnya. PEG dengan bobot molekul 200-600 berbentuk cair, PEG dengan bobot molekul 800-1500 konsistensinya seperti vaselin, PEG dengan bobot molekul 2000-6000 menyerupai lilin dan bobot molekul diatas 20000 berbentuk kristal keras dan kaku pada temperatur kamar (Leuner dan Dressman, 2000). Umumnya PEG dengan bobot molekul 1500-20.000 digunakan untuk pembuatan dispersi padat. PEG dengan bobot molekul 4000-6000 paling sering digunakan untuk pembuatan sistem dispersi padat. Titik lebur PEG untuk setiap tipenya dibawah $65^\circ C$ (misalnya PEG 1000 mempunyai titik lebur $30-40^\circ C$, PEG 4000 mempunyai titik lebur $50-58^\circ C$ dan PEG 20000 mempunyai titik lebur $60-63^\circ C$). Titik lebur yang relatif rendah menguntungkan untuk pembuatan dispersi padat dengan metode peleburan (Price, 1994).

2.2.2.4 Metode Evaluasi Dispersi Padat

Metode evaluasi dispersi padat terdiri dari metode analisis termal, difraksi sinar X, mikroskopik, disolusi, kromatografi, dan termodinamika. Kombinasi dua atau lebih metode dibutuhkan untuk memetakan gambaran jelas mengenai sistem dispersi padat yang terbentuk.

Analisis termal

Analisis termal merupakan metode yang paling umum digunakan untuk mempelajari interaksi fisikokimia dari dua atau lebih komponen dalam sistem. Ada beberapa metode yang dapat digunakan, yaitu : metode kurva pendingin, metode lebur cair, metode termomikroskopik, DTA (*Differential Thermal*

Analysis), DSC (*Differential Scanning Calorimetri*), dan metode daerah peleburan. Metode kurva pendingin digunakan untuk pembuatan diagram fase pada sampel yang tidak stabil pada pemanasan. Metode lebur cair digunakan untuk membedakan sistem eutektik sederhana dan larutan padat.

Metode termomikroskopik menggunakan mikroskop polarisasi untuk mengamati bentuk diagram fase. DTA (*Differential Thermal Analysis*) dapat digunakan untuk mempelajari kesetimbangan fase dari suatu murni atau campuran. Perubahan suhu sampel dikaitkan dengan perubahan fisika dan kimia dalam sistem sampel yang diuji. Dengan alat ini dapat diamati transisi polimorfisme, penguapan, sublimasi, dan berbagai reaksi penguraian serta dapat digunakan untuk membuat diagram fase. Metode daerah peleburan digunakan dalam pembuatan diagram fase penentuan komposisi eutektik dan kelarutan padat-padat.

Difraksi sinar X

Pola difraksi sinar X merupakan sidik jari dari senyawa kristal. Metode ini umumnya digunakan untuk menentukan struktur kristal, amorf atau kristalin. Sistem eutektik sederhana menunjukkan puncak difraksi setiap komponen kristal yang dikandungnya. Adanya larutan padat ditunjukkan dengan pergeseran puncak difraksi sejalan dengan perubahan komposisi. Pada pola difraksi larutan padat, sisipan menunjukkan hilangnya puncak difraksi zat terlarut sedangkan puncak difraksi pelarut dapat tetap atau berubah. Metode ini digunakan untuk menguji adanya senyawa baru atau kompleks yang terbentuk dan untuk menentukan konsentrasi komponen kristal dalam campuran.

Metode mikroskopik.

Metode ini digunakan untuk mempelajari polimorf dan morfologi dispersi padat, pengamatan ukuran, dan bentuk kristal.

Metode spektroskopi.

Terdiri dari spektroskopi ultraviolet dan spektroskopi inframerah. Pada spektroskopi ultraviolet, terjadinya kompleks dalam larutan dapat ditunjukkan dengan bergesernya panjang gelombang maksimum larutan. Pada spektroskopi inframerah, terjadinya kompleks atau interaksi antara zat aktif dan pembawa dapat ditunjukkan dengan pergeseran puncak serapan atau terbentuknya serapan baru yang menunjukkan adanya interaksi ikatan baru antar zat aktif dan pembawa.

Disolusi.

Metode ini banyak digunakan untuk menguji keterandalan sistem dispersi padat yang dibandingkan dengan sistem campuran fisika komponennya.

2.3 Metode Pembuatan Tablet

Secara umum cara pembuatan tablet adalah dengan metode granulasi basah, granulasi kering dan cetak langsung (Ditjen POM, 1995). Sistem dispersi padat dengan obat ibuprofen digunakan untuk pengembangan formula tablet. Tablet diformulasi dengan metode cetak langsung karena metode ini lebih mudah dan murah (Lieberman dkk., 1990). Metode cetak langsung juga merupakan pilihan utama untuk membuat tablet dengan kandungan zat aktif yang termolabil dan sensitif terhadap kelembaban (Goel dkk., 2008). Cara ini hanya dilakukan untuk

bahan-bahan tertentu saja, yang berbentuk Kristal atau butir-butir granul yang mempunyai sifat-sifat yang diperlukan untuk membuat tablet yang baik, dan dapat mengalami peristiwa deformasi plastis pada saat pencetakan. Bahan-bahan ini mempunyai sifat *free-flowing*, sehingga memungkinkan untuk dicetak langsung dan mempunyai kohesifitas dan kekompakan yang baik (Lachman dkk., 1994). Tablet yang dibuat cetak langsung mempunyai waktu hancur tablet yang relatif lebih cepat.

2.3.1 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 dkk,1986).

Keuntungan menggunakan metode kempa langsung adalah lebih ekonomis karena validasi proses lebih sedikit, dalam prosesnya tidak memerlukan kondisi lembab dan pemanasan, lebih singkat dalam prosesnya, disosiasi partikelnya sangat baik, lebih stabil, dan ukuran partikelnya merata serta memiliki waktu hancur dan disolusi yang lebih baik karena tidak melewati proses granul, tetapi langsung menjadi partikel (Lachman dkk,1986).

Dalam metode kempa langsung pemilihan zat aktif yang cocok sangatlah penting, hal ini dikarenakan kondisi fisikokimia zat aktif mempengaruhi stabilitas dan kekompakan tablet. Persyaratan zat aktif yang cocok untuk pembuatan tablet kempa langsung antara lain alirannya baik, kompresibilitasnya baik, mempunyai bentuk kristal polimorf, dan mampu menciptakan adhesifitas dan kohesifitas dalam massa tablet (Lieberman dkk,1989).

Beberapa syarat bahan tambahan yang digunakan untuk metode kempa langsung adalah memiliki kemampuan mengalir yang tinggi, mudah untuk dikempa, dapat bercampur dengan berbagai jenis bahan aktif, tidak menunjukkan perubahan sifat fisikokimia selama penyimpanan, relatif tidak mahal, dapat bercampur dengan bahan warna secara homogen, tidak mempengaruhi avabilitas biologis dari bahan aktif, dapat dikerjakan ulang tanpa kehilangan daya alir, serta stabil terhadap udara, kelembaban dan panas (Lachman dkk,1986).

Sementara itu resiko atau permasalahan yang mungkin timbul dalam metode kempa langsung adalah (Lieberman dkk,1989):

1. Bila terjadi perbedaan ukuran partikel dan kerapatan bulk antara zat aktif dengan pengisi ataupun eksipien lainnya dapat menimbulkan stratifikasi di antara granul yang selanjutnya dapat menyebabkan kurang seragamnya kandungan zat aktif di dalam tablet.
2. Zat aktif dengan dosis yang besar tidak mudah untuk dikempa langsung karena itu biasanya digunakan 30% dari formula agar memudahkan proses pengempaan sehingga pengisi yang dibutuhkan makin banyak dan mahal.
3. Dalam beberapa kondisi pengisi dapat berinteraksi dengan obat seperti senyawa amin dan laktosa spray dried dan menghasilkan warna kuning.
4. Pada kempa langsung mungkin terjadi aliran statik yang terjadi selama pencampuran dan pemeriksaan rutin sehingga keseragaman zat aktif dalam granul terganggu.

5. Sulit dalam pemilihan excipien karena excipien yang digunakan harus bersifat; mudah mengalir; kompresibilitas yang baik; kohesifitas dan adhesifitas yang baik.

2.3.2 Metode Granulasi Basah

Granulasi basah adalah cara pembuatan tablet dengan mencampurkan zat aktif dan excipien menjadi partikel yang lebih besar dengan menambahkan cairan pengikat dengan jumlah yang tepat sehingga diperoleh masa lembab yang dapat digranulasi. metode ini bisa dilakukan apabila zat aktif tahan lembab dan tahan panas dan sifat alirnya buruk.

Keuntungan granulasi basah :

- memperoleh aliran yang lebih baik
- meningkatkan kompresibilitas
- untuk mendapatkan berat jenis yang sesuai
- mengontrol pelepasan
- mencegah pemisahan komponen selama proses
- meningkatkan distribusi keseragaman kandungan

Kekurangan/kerugian granulasi basah :

- tahap pengerjaan lebih lama
- banyak tahapan validasi yang harus dilakukan
- biaya cukup tinggi
- zat aktif tidak tahan lembab dan panas tidak dapat dikerjakan dengan metode ini

2.3.3 Metode Granulasi Kering

Granulasi kering adalah proses pembuatan tablet dengan cara mencampurkan zat aktif dan bahan dalam keadaan kering, untuk kemudian dikempa, lalu dihancurkan menjadi partikel yang lebih besar, lalu dikempa kembali untuk mendapatkan tablet yang memenuhi persyaratan. Prinsipnya membuat granul yang baik dengan cara mekanis, tanpa pengikat dan pelarut. Metode ini boleh digunakan apabila :

1. zat aktif memiliki sifat aliran yang buruk (tidak amorf)
2. zat aktif sensitif terhadap panas dan lembab
3. kandungan zat aktif dalam tablet tinggi

Keuntungan granulasi kering :

- peralatan lebih sedikit dibanding granulasi basah
- cocok digunakan pada zat aktif tidak tahan panas dan lembab
- tahap pengerjaan tidak terlalu lama
- biaya lebih efisien dibanding granulasi basah
- mempercepat waktu hancur obat dalam tubuh karna tidak menggunakan pengikat

Kerugian/kekurangan granulasi kering :

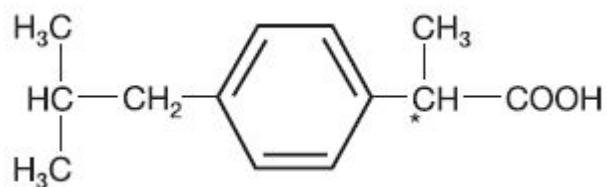
- memerlukan mesin tablet khusus untuk slug
- tidak dapat mendistribusikan zat warna dengan seragam
- proses banyak menghasilkan debu, sehingga rentan terhadap kontaminasi silang

2.4 Monografi Bahan Sediaan Tablet Ibuprofen

2.4.1 Ibuprofen

Ibuprofen turunan asam propionat dengan efek analgesik, antipiretik dan antiinflamasi yang menonjol, mencerminkan suatu penghambatan dari sintesis prostaglandin. Turunan asam propionat sama bergunanya dengan salisilat dalam mengobati berbagai bentuk arthritis termasuk osteoarthritis, rheumatoid arthritis, arthritis gout akut (Stoelting dan Hillier, 2006). Ibuprofen sering diresepkan dalam dosis rendah yang bersifat analgesik tetapi mempunyai efek antiinflamasi rendah (Trevor dan Katzung, 2005). Perubahan struktur minor pada ibuprofen menghasilkan fenoprofen, ketoprofen dan flurbiprofen (Sinatra dkk., 1992).

Rumus bangun ibuprofen



Gambar 2.2. Rumus bangun ibuprofen (Bushra dan Aslam, 2010)

2.4.1.1 Farmakokinetik

Secara umum ibuprofen beserta turunannya sangat cepat dan sangat efektif diserap setelah pemberian peroral dengan bioavailabilitas lebih besar dari 85%. Puncak konsentrasi plasma terjadi antara 0,5 sampai 3 jam (Sinatra dkk., 1992). Ibuprofen dieliminasi terutama melalui metabolisme secara luas di hati menjadi

hidroksil atau konjugasi karboksil dan kurang dari 1% obat ditemukan dalam urin dan keadaan tidak dimetabolisme. Ibuprofen memiliki volume distribusi yang relatif rendah (0,1 sampai 0,12 L/kg). Waktu paruh eliminasinya berkisar antara 2 hingga 4 jam (Sinatra dkk., 1992; Stoelting and Hillier, 2006).

2.4.1.2 Farmakodinamik

Mekanisme kerja ibuprofen melalui inhibisi sintesis prostaglandin dengan menghambat *Cyclooxygenase I* (COX I) dan *Cyclooxygenase II* (COX II). Namun tidak seperti aspirin, hambatan yang diakibatkan olehnya bersifat reversibel. Pengobatan dengan ibuprofen menyebabkan penurunan pelepasan mediator dari granulosit, basofil, dan sel mast. Penurunan kepekaan terhadap bradikinin dan histamin mempengaruhi produksi limfokin dari limfosit T, melawan vasodilatasi dan menghambat agregasi platelet (Sinatra dkk., 1992; Moore, 2007).

2.4.1.3 Dosis

Dosis ibuprofen untuk mengurangi nyeri ringan hingga sedang digunakan dosis dewasa peroral yaitu 400 mg untuk (nyeri haid), untuk arthritis rheumatoid 400-800 mg, untuk demam pada anak-anak 5 mg/kgbb, untuk nyeri pada anak-anak 10 mg/kgbb, untuk arthritis juvenil 30-40 mg/kg berat badan/hari (Anderson dkk., 2002). Dosis ibuprofen dewasa dan anak-anak dapat dilihat pada Tabel 2.1 (Bushra dan Aslam, 2010).

2.4.1.4 Penggunaan klinis

Ibuprofen dapat digunakan untuk mengurangi nyeri yang ringan hingga sedang (Trevor dan Katzung, 2005). Ibuprofen digunakan secara luas dalam pengelolaan gangguan inflamasi, rematik dan muskuloskeletal karena sangat

efektif dan memiliki toksisitas minimal. Beberapa penggunaan klinis utama ibuprofen adalah sebagai berikut:

1. Arthritis dan osteoarthritis

Ibuprofen 2400 mg per hari menghasilkan peningkatan yang cepat dalam pengobatan arthritis gout dalam 72 jam. Pada dosis sekitar 2400 mg sehari setara dengan 4 g aspirin. Osteoarthritis sangat umum diobati dengan pengobatan yang melibatkan AINS terutama ibuprofen, dan untuk mengendalikan gejala sendi, diklofenak, ibuprofen dan naproxen tolmetin sama-sama efektif (Hollingworth, 1993). Sekitar 1% dari rheumatoid arthritis (RA) pasien yang menerima AINS rentan untuk perdarahan pada gastrointestinal, dan dengan ibuprofen, perdarahan lambung telah diamati pada 10 - 32% pasien (Coussement, 1996; Stoelting and Hillier, 2006).

2. Sakit gigi

Ibuprofen merupakan salah satu obat yang paling efektif dan banyak digunakan dalam pengobatan nyeri gigi. Para dokter gigi telah mengandalkan ibuprofen dan AINS lainnya untuk mengatasi nyeri orofacial akut dan kronis. (Moore dan Hersh, 2011).

3. Demam dan sakit kepala

Ibuprofen berguna untuk mengatasi nyeri, sakit ringan dan mengurangi demam, terutama untuk indikasi akut, seperti demam atau sakit kepala (ketegangan jenis sakit kepala). Telah dilaporkan bahwa penggunaan gabungan parasetamol dan ibuprofen menurunkan demam sangat cepat (Erlewyn-lajeunesse dkk., 2006). Pada studi dosis tunggal ibuprofen lebih efektif dibandingkan dengan parasetamol untuk pengobatan demam

diatas 38°C karena malaria falciparum tidak menimbulkan komplikasi. Ibuprofen secara signifikan lebih efektif daripada parasetamol dalam menurunkan suhu pada 4-5 jam pertama setelah pemberian dosis dan dengan demikian harus dianggap sebagai agen antipiretik dalam pengelolaan infeksi falcifarum tanpa komplikasi dan tidak ada kontraindikasi penggunaannya (Krishna dkk., 1995).

2.4.1.5 Efek samping

Secara umum semua turunan asam propionat memiliki efek iritasi gastrointestinal dan ulserasi yang lebih kecil dibandingkan dengan pemberian salisilat. Fungsi platelet mungkin dipengaruhi dan bervariasi dari masing-masing turunannya. Inhibisi dari sintesis prostaglandin dapat memperburuk disfungsi ginjal pada pasien dengan kelainan ginjal yang mana prostaglandin diperlukan untuk mempertahankan aliran darah ginjal. Disamping itu dapat juga menimbulkan suatu reaksi alergi pada pasien yang hipersensitif. Efek terhadap ginjal dapat berupa gagal ginjal akut, nefritis interstisial, dan sindrom nefrotik (Stoelting dan Hillier, 2006).

Efek samping dari ibuprofen dapat berupa kemerahan, pruritus, tinitus, pusing, nyeri kepala, cemas, meningitis aseptik, dan retensi cairan di samping efek gastrointestinal (dapat diubah dengan pemberian bersama makanan). Pemberian ibuprofen dalam jangka waktu yang lama berhubungan dengan agranulositosis dan aplasia sumsum tulang granulositik (Katzung, 1995).

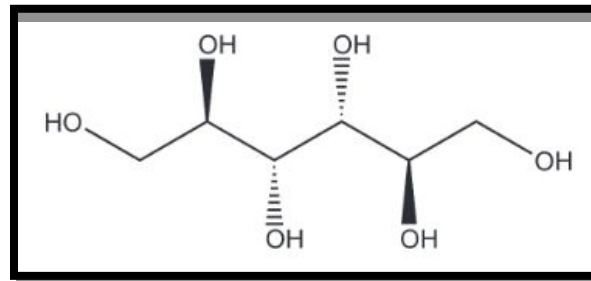
2.4.2 Manitol

Sifat Fisikokimia

Rumus molekul : $C_6H_{14}O_6$

Berat molekul	: 182, 17
Sinonim	: Manna sugar; D-mannite; mannite; manitolium
Fungsi	: Diluen, pemanis, diuretik osmotik, agen tonisitas
Organoleptis	: Serbuk hablur atau granul mengalir bebas, putih, tidak berbau, manis.
Kelarutan	: Mudah larut dalam air, larut dalam larutan basa, sukar larut dalam piridina, sangat sukar larut dalam etanol, praktis tidak larut dalam eter.
Stabilitas	: Stabil dalam bentuk kering maupun larutan, stabil pada suhu tinggi 250°C tidak terurai walaupun titik lelehnya -167°C. Harus disimpan dalam wadah tertutup baik pada tempat sejuk dan kering.
Inkompatibilitas	: Menurunkan bioavailabilitas cimetidein.
Pemerian	: Serbuk hablur; putih; tidak berbau; rasa agak manis

Manitol biasanya digunakan dalam formula sediaan farmasi dan produk makanan. Dalam formulasi sediaan farmasi, manitol digunakan sebagai diluent (10–90% b/b) dalam formulasi tablet, dimana menjadi nilai tertentu karena tidak hidroskopis dan boleh digunakan bersama bahan aktif yang mempunyai kelembaban sensitif. Manitol digunakan pada kompresi tablet langsung dimana granul dan semprot pengering tersedia atau pada granulasi basah. Granulasi yang mengandung manitol mempunyai keuntungan yaitu mudah dikeringkan. Manitol granular mengalir dengan baik dan aliran dapat ditingkatkan oleh material lain (Rowedkk., 2009)



Gambar 2.1 Rumus struktur kimia manitol

2.4.3 Magnesium Stearat

Magnesium stearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak, terutama terdiri dari magnesium stearat dan magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan. Mengandung setara dengan tidak kurang dari 6,8% dan tidak lebih dari 8,3% MgO (Depkes RI, 1995).

Magnesium stearate merupakan serbuk ringan, halus, berwarna putih dan voluminus, memiliki bau samar asam stearat dan rasa yang khas. Serbuk bebas dari butiran dan mudah melekat pada kulit. Magnesium stearate banyak digunakan pada formulasi kosmetik, makanan, dan farmasetika. Magnesium stearate digunakan sebagai pelubrikan pada pembuatan kapsul dan tablet dengan konsentrasi antara 0,25% dan 5,0%. Dalam metode kempa langsung penggunaan magnesium stearat sebagai pelubrikan telah terbukti baik dan bisa meningkatkan kompresibilitas dari sediaan. Magnesium stearate inkompatibel dengan asam kuat, basa, dan garam besi. Hindari pencampuran dengan bahan pengoksidasi kuat. Magnesium stearate juga tidak bisa digunakan pada produk yang mengandung aspirin, beberapa vitamin, dan sebagian besar garam alkaloid (Rowe dkk, 2006).