

BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tablet

2.1.1 Pengertian Tablet

Tablet adalah sediaan padat kompak, dibuat secara kempa cetak, dalam bentuk tabung pipih atau sirkuler, kedua permukaannya rata atau cembung, mengandung satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa zat tambahan. Zat tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai zat pengisi, zat pengembang, zat pengikat, zat pelicin, zat pembasah atau zat lain yang cocok (FI III, 1979). Tablet dapat dibuat dengan berbagai ukuran, bentuk, berat, kekerasan, ketebalan, waktu hancurnya dan dalam aspek lainnya tergantung pada cara pemakaian tablet dan metode pembuatannya (Ansel, 1989). Tablet merupakan bentuk sediaan padat yang paling banyak digunakan. Sebagian besar tablet dibuat dengan metode kompresi atau pengempaan, yaitu dengan cara memberikan tekanan tinggi pada serbuk atau granul menggunakan cetakan baja. Selain dengan metode kompresi, tablet juga dapat dibuat dengan metode cetak, yaitu dengan cara menekan massa serbuk lembab dengan tekanan rendah ke dalam lubang cetakan (Dirjen POM, 1995).

2.1.2 Komposisi 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 Aktif

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.

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.

3. Zat Pengikat

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

4. Zat Penghancur

Zat penghancur dimaksudkan untuk memudahkan pecahnya tablet ketika berkontak dengan cairan saluran pencernaan dan mempermudah absorpsi

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

(Lachman dkk., 1994).

2.1.3 Syarat-Syarat Tablet

Syarat-syarat tablet, yaitu :

- Ukuran seragam : diameter tablet 1 ½-3 kali tebal tablet.
- Bobot seragam : penyimpangan rata-rata untuk tablet dengan berat 300 mg atau lebih, ialah 5-10%.
- Waktu hancur tablet : harus hancur dalam air dalam waktu tidak lebih dari 15 menit pada suhu 36° – 38° C.

2.1.4 Evaluasi Tablet

1. Uji Keseragaman Sediaan

Keseragaman sediaan dapat ditetapkan dengan salah satu dari 2 metode yaitu:

- Keragaman bobot

Pengujian keragaman bobot dilakukan jika tablet yang diuji mengandung 50 mg atau lebih zat aktif tunggal yang merupakan 50% atau lebih dari bobot satuan sediaan

- Keseragaman kandungan

Pengujian keseragaman kandungan dilakukan jika jumlah zat aktif kurang dari 50 mg per tablet atau kurang dari 50% dari bobot satuan sediaan

2. Uji Kekerasan Tablet

Pada umumnya tablet harus cukup keras dan tahan pecah waktu dikemas, dikirim dan waktu penyimpanan tetapi tablet juga harus cukup lunak untuk hancur dan melarut dengan sempurna begitu digunakan atau dapat dipatahkan dengan jari bila tablet perlu dibagi dalam pemakaiannya. Faktor-faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet adalah tekanan kompresi dan sifat bahan yang

dikempa. Kekeasan ini dipakai sebagai ukuran dari tekanan pengempaan. Tablet diukur kekuatannya dalam kg, pound atau dalam satuan lainnya. Alat yang digunakan sebagai pengukur kekerasan tablet biasanya adalah *hardness tester* (Ansel, 1989).

3. Uji Keregasan Tablet

Keregasan tablet dapat ditentukan dengan menggunakan alat friabilator. Pengujian dilakukan pada kecepatan 25 rpm, tablet dijatuhkan sejauh 6 inci pada setiap putaran, dijalankan sebanyak 100 putaran. Tablet ditimbang sebelum dan sesudah diputar, kehilangan berat yang dibenarkan yaitu lebih kecil dari 0,5% sampai 1% (Lachman dkk., 1994).

4. Uji Waktu Hancur

Waktu hancur adalah waktu yang dibutuhkan tablet pecah menjadi partikel-partikel kecil atau granul sebelum larut dan diabsorpsi. Uji waktu hancur dilakukan dengan menggunakan alat uji waktu hancur. Masing-masing sediaan tablet mempunyai prosedur uji waktu hancur dan persyaratan tertentu. Uji waktu hancur tidak dilakukan jika pada etiket dinyatakan tablet kunyah, tablet isap, tablet dengan pelepasan zat aktif bertahap dalam jangka waktu tertentu.

5. Uji Disolusi

Disolusi adalah suatu proses larutnya zat aktif dari suatu sediaan dalam medium. Hal ini berlaku untuk obat-obat yang diberikan secara oral dalam bentuk padat seperti tablet. Uji ini dimaksudkan untuk mengetahui banyaknya zat aktif yang terabsorpsi dan memberikan efek terapi di dalam tubuh (Ansel, 1989).

6. Uji Penetapan Kadar Zat Berkhasiat

Dalam penetapan kadar zat berkhasiat pada sediaan tablet biasanya menggunakan 20 tablet yang kemudian dihitung, ditimbang dan kemudian

diserbukkan. Sejumlah serbuk tablet yang digunakan dalam penetapan mewakili seluruh tablet maka, harus ditimbang seksama. Kadar zat berkhasiat tertera pada masing-masing monografi, baik persyaratan maupun cara penetapannya.

2.2. Pelepasan Obat

Pada umumnya produk obat mengalami absorpsi sistemik melalui suatu rangkaian proses. Proses tersebut meliputi (1) disintegrasi produk obat yang diikuti pelepasan obat; (2) pelarutan obat; (3) absorpsi melewati membran sel menuju sirkulasi sistemik. Di dalam proses disintegrasi obat, pelarutan dan absorpsi, kecepatan obat mencapai sistem sirkulasi ditentukan oleh tahapan yang paling lambat dalam rangkaian tersebut. Untuk obat-obat yang mempunyai kelarutan kecil dalam air, laju pelarutan seringkali merupakan tahap yang paling lambat, oleh karena itu mengakibatkan terjadinya efek penentu kecepatan terhadap bioavailabilitas obat. Tahap yang paling lambat di dalam suatu rangkaian proses kinetik disebut tahap penentu kecepatan (*rate limiting step*) (Shargel, 2005).

Untuk merancang suatu produk obat yang akan melepaskan obat aktif dalam bentuk yang paling banyak berada dalam sistemik, farmasis harus mempertimbangkan (1) jenis produk obat (larutan, suspensi, supositoria) ; (2) sifat bahan tambahan dalam produk obat ; (3) sifat fisikokimia obat itu sendiri. Seperti dikatakan sebelumnya, bioavailabilitas obat aktif dalam suatu bentuk sediaan padat bergantung pada beberapa faktor, yang meliputi (1) disintegrasi produk obat dan pelepasan partikel obat aktif; (2) pelarutan obat; dan (3) absorpsi atau permeasi obat melintasi membran sel (Shargel, 2005).

2.2.1 Disolusi

Proses melarutnya suatu obat disebut disolusi. Uji disolusi adalah uji pelarutan *in vitro* yaitu mengukur laju dan jumlah pelarutan obat dalam suatu media “*aqueous*” dengan adanya satu atau lebih bahan tambahan yang terkandung dalam produk obat. Pelarutan obat merupakan bagian penting sebelum kondisi sitemik (Shargel dan Yu, 1988). Disolusi merupakan salah satu kontrol kualitas yang dapat digunakan untuk memprediksi bioavailabilitas, dan dalam beberapa kasus dapat sebagai pengganti uji klinik untuk menilai bioekivalen. Hubungan kecepatan disolusi *in vitro* dan bioavailabilitasnya dirumuskan dalam bentuk *in vitro-in vivo correlation* (IVIVC). Kinetika uji disolusi *in vitro* memberi informasi yang sangat penting untuk meramalkan availabilitas obat dan efek terapeutiknya secara *in vivo*. Faktor-faktor yang mempengaruhi proses disolusi dibagi atas 3 kategori yaitu:

1. Faktor-faktor yang berhubungan dengan sifat fisikokimia obat, meliputi:

- Efek kelarutan obat

Kelarutan obat dalam air merupakan faktor utama dalam menentukan laju disolusi. Kelarutan yang besar menghasilkan laju disolusi yang cepat.

- Efek ukuran partikel

Ukuran partikel berkurang, dapat memperbesar luas permukaan obat yang berhubungan dengan medium sehingga laju disolusi meningkat.

2. Faktor-faktor yang berhubungan dengan sediaan obat, meliputi :

- Efek formulasi

Laju disolusi suatu bahan obat dapat dipengaruhi bila dicampur dengan bahan tambahan. Bahan pengisi, pengikat dan penghancur yang bersifat hidrofil dapat memberikan sifat hidrofil pada bahan obat yang hidrofob,

oleh karena itu disolusi bertambah, sedangkan bahan tambahan yang hidrofob dapat mengurangi laju disolusi.

- Efek faktor pembuatan sediaan

Metode granulasi dapat mempercepat laju disolusi obat-obat yang kurang larut. Penggunaan bahan pengisi bersifat hidrofil seperti laktosa dapat menambah hidrofilitas bahan aktif dan menambah laju disolusi.

3. Faktor-faktor yang berhubungan dengan faktor disolusi, meliputi :

- Tegangan permukaan medium disolusi

Tegangan permukaan mempunyai pengaruh terhadap laju disolusi bahan obat. Surfaktan dapat menurunkan sudut kontak, oleh karena itu dapat meningkatkan proses penetrasi medium disolusi ke matriks. Formulasi tablet dan kapsul konvensional juga menunjukkan penambahan laju disolusi obat-obat yang sukar larut dengan penambahan surfaktan ke dalam medium disolusi.

- Viskositas medium

Semakin tinggi viskositas medium, semakin kecil laju disolusi bahan obat

- pH medium disolusi

Larutan asam cenderung memecah tablet sedikit lebih cepat dibandingkan dengan air, oleh karena itu mempercepat laju disolusi. Obat-obat asam lemah disolusinya kecil dalam medium asam, karena bersifat nonionik tetapi disolusinya besar pada medium basa karena terionisasi dan pembentukan garam yang larut (Martin dkk., 1993).

2.3 Kelarutan

Kelarutan didefinisikan sebagai jumlah maksimum obat yang larut dalam volume zat pelarut/larutan. Kelarutan bukan merupakan standar atau uji kemurnian dari zat, melainkan dimaksudkan terutama sebagai informasi dalam penggunaan dan pengolahan suatu bahan. Kelarutan suatu obat merupakan salah satu sifat fisikokimia paling penting dari obat. Penentuan kelarutan obat dan bagaimana cara mengganggu (meningkatkan atau menurunkan kelarutan), bila diperlukan, merupakan hal penting dalam program pengembangan sediaan farmasi. Ketersediaan obat yang diberikan secara oral bergantung terutama pada kelarutannya dalam saluran cerna dan permeabilitas obat melewati membran sel saluran cerna. Hal inilah yang menjadi dasar dalam klasifikasi sistem biofarmasetika (BCS). Molekul obat harus berada dalam bentuk terlarut agar dapat ditransportasikan melewati membran biologi. Oleh karena itu, kelarutan air yang rendah dapat menunda atau membatasi absorpsi obat. Kelarutan obat yang buruk tidak hanya membatasi aktivitas biologi, tetapi juga merupakan salah satu tantangan dalam pengembangan farmasetik. Oleh sebab itu, upaya peningkatan kelarutan merupakan hal yang sering dilakukan dan diteliti dalam pengembangan produk (Lestari, 2014).

2.3.1 Sistem Klasifikasi Biofarmasetik (BCS)

Dalam sistem pengembangan sediaan obat, dilakukan prediksi dan kemungkinan untuk memperkirakan korelasi obat secara *in vitro* dengan respons secara *in vivo* pada pasien. Asumsi model transport obat didasarkan pada permeabilitas dan kelarutan. FDA telah menggagas sistem klasifikasi biofarmasetik (*Biopharmaceutical Classification System/BCS*) sebagai panduan

regulatori ketersediaan hayati dan bioekivalensi (BA/BE). BCS memungkinkan memperkirakan kontribusi 3 faktor utama yang mempengaruhi absorpsi obat dalam bentuk sediaan padat lepas segera bila diberikan secara oral, yaitu disolusi, kelarutan, dan permeabilitas intestinal. BCS terbagi dalam 4 kelas, yaitu:

Kelas I : Kelarutan tinggi, permeabilitas tinggi. Contoh : Benzapril, Loxoprofen, Sumatriptan.

Kelas II : Kelarutan rendah, permeabilitas tinggi. Contoh : Valsartan, Nimesulide, Loratadine, Aceclofenac.

Kelas III : Kelarutan tinggi, permeabilitas rendah. Contoh : Gabapentine, Topiramate, Atropine.

Kelas IV : Kelarutan rendah, permeabilitas rendah. Contoh : Hydrochlorthiazide, Furosemide, Meloxicam (Lestari, 2014).

2.3.2 Metode Untuk Meningkatkan Kelarutan Obat Sukar Larut dalam Air

Sejumlah metodologi dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut dalam air dan lebih lanjutnya dapat meningkatkan bioavailabilitas dari obat tersebut (Lestari, 2014).

2.3.2.1 Memperkecil ukuran partikel

Ukuran dan bentuk partikel berpengaruh terhadap kelarutan partikel tersebut. Semakin kecil ukuran partikel semakin besar kelarutan suatu bahan obat (Lestari, 2014).

2.3.2.2 Teknologi nanosuspensi

Langkah yang dapat dilakukan untuk memperbesar kelarutan obat dalam air salah satunya adalah dengan memperkecil ukuran partikel obat dalam skala nano. Partikel berukuran demikian sering disebut dengan istilah nanopartikel. Nanopartikel dapat diperoleh dengan berbagai metode yaitu *crushing* (penghancuran), *grinding* (penggilingan), *spray drying* (pengeringan semprot) dan *freeze drying* (pengeringan beku). Metode paling umum adalah media mill yang merupakan suatu teknologi pengurangan ukuran partikel dan telah dibuktikan kehandalannya (Lestari, 2014).

2.3.2.3 Surfaktan

Obat yang bersifat asam lemah dan basa lemah yang sukar larut, dapat dilarutkan dengan bantuan kerja dari zat aktif permukaan dengan menurunkan tegangan permukaan antara zat terlarut dengan mediumnya. Jika digunakan surfaktan dalam formulasi obat, maka kecepatan pelarutan obat tergantung jumlah dan jenis surfaktan yang digunakan. Pada umumnya dengan adanya penambahan surfaktan dalam suatu formula akan menambah kecepatan pelarutan bahan obatnya (Lestari, 2014).

2.3.2.4 Pembentukan garam

Gaya antar molekuler yang terlibat dalam pembentukan kompleks adalah gaya *Van Der Waals* dari dispersi, dipolar dan tipe dipolar diinduksi. Ikatan hidrogen memberikan gaya yang bermakna dalam beberapa kompleks molekuler dan kovalen koordinat penting dalam beberapa kompleks logam. Salah satu faktor yang penting dalam pembentukan kompleks molekuler adalah persyaratan

ruang. Jika pendekatan dan asosiasi yang dekat dari molekul donor dan molekul akseptor dihalangi oleh faktor ruang, kompleks akan atau mungkin terbentuk ikatan hidrogen (Lestari, 2014).

2.3.2.5 Pengaturan pH

Zat aktif yang digunakan dalam sediaan farmasi pada umumnya bersifat asam dan basa lemah. Kelarutan suatu zat asam atau basa lemah sangat dipengaruhi pH. Untuk menjamin suatu larutan homogen yang jernih dan keefektifan terapi maksimumnya, maka pembuatan sediaan farmasi harus disesuaikan dengan pH optimumnya. Kelarutan asam-asam lemah akan meningkat dengan meningkatnya pH larutan, karena berbentuk garam yang mudah larut. Sedangkan kelarutan basa-basa lemah akan bertambah dengan menurunnya pH larutan (Lestari, 2014).

2.3.2.6 Hidrotropi

Batasan hidrotropi telah digunakan untuk merancang peningkatan kelarutan dalam air dari berbagai zat karena adanya bahan tambahan dalam jumlah besar. Mekanisme bagaimana terjadinya efek ini sampai saat ini belum terpecahkan sepenuhnya, beberapa peneliti berpendapat bahwa hidrotropi hanyalah tipe lain dari solubilisasi, dengan zat terlarut yang melarut dalam kumpulan-kumpulan terarah dari zat hidrotropi tersebut. tetapi larutan-larutan hidrotropi tidak menunjukkan sifat koloid (Lestari, 2014).

2.3.2.7 Dispersi Padat

Dispersi padat dapat didefinisikan sebagai sistem dispersi dari satu atau lebih bahan aktif dalam bahan tambahan yang inert atau matriks pada sediaan padat. Dispersi padat diklasifikasikan dalam beberapa tipe yaitu pencampuran eutektik, larutan padat, dispersi padat amorf, dan dispersi padat kristal. Pembuatan dispersi padat dapat dilakukan dengan beberapa metode yaitu *melting*, *solvent*, dan *melting-solvent* (Jagadeesan dkk., 2013).

Dispersi padat dapat diartikan juga sediaan padat yang terdiri paling sedikit dua komponen yang berbeda, umumnya matriks hidrofilik dan obat yang hidrofobik. Cara ini dapat mengubah bentuk kristal obat menjadi bentuk amorf sehingga dapat meningkatkan kecepatan disolusi. Pemakaian pembawa dalam sistem dispersi padat memberikan pengaruh pada obat yang terdispersi, pembawa yang sukar larut dalam air (hidrofobik) akan menyebabkan disolusi obat menjadi diperlambat, sedangkan pembawa yang mudah larut dalam air (hidrofilik) akan mempercepat disolusi obat dari matriks. Oleh karena itu dengan memodifikasi pembawa dapat dirancang untuk sediaan dengan disolusi dipercepat atau diperlambat dalam sistem dispersi padat. Manajemen profil disolusi obat menggunakan metode dispersi padat yaitu dengan memanipulasi bahan pembawa dan partikel bahan dispersi padat. Parameternya seperti berat molekul dan komposisi bahan pembawa, kristalinitas dan porositas partikel obat, serta kemampuan membasahi obat, ketika telah terkontrol dengan baik maka dapat meningkatkan disolusi suatu obat (Jagadeesan dkk., 2013).

Tahapan yang terjadi antara obat dan polimer pada dispersi padat adalah:

1. Perubahan obat dan polimer dari bentuk padat menjadi cair.
2. Pencampuran semua komponen dalam bentuk cairan.

3. Perubahan larutan campuran menjadi padat melalui proses seperti pembekuan, penghilangan pelarut, dan kondensasi (Lestari, 2014).

a. Keuntungan Dispersi Padat

- Penyiapan dispersi padat dihasilkan dengan mengurangi ukuran partikel sehingga luas permukaannya meningkat dan meningkatkan laju disolusi. Akibatnya meningkatkan bioavailabilitas obat.
- Kemampuan terbasahi obat meningkat selama produksi dispersi padat sehingga meningkatkan kelarutan. Disini bahan pembawa berperan untuk meningkatkan pembasahan dari partikel obat.
- Partikel pada dispersi padat memiliki derajat porositas yang lebih tinggi. Sehingga peningkatan porositas dari partikel dispersi padat meningkatkan profil pelepasan obat. Peningkatan porositas juga tergantung pada sifat bahan pembawa yang digunakan.
- Pada obat dispersi padat memberikan larutan supersaturasi yang dianggap menjadi bentuk polimorfik metastabil. Akibatnya dihasilkan obat dalam bentuk amorf yang kelarutan partikelnya meningkat (Shewale, 2013).

b. Kekurangan Dispersi Padat

Kelemahan utama dari sistem dispersi padat adalah terkait dengan ketidakstabilannya. Beberapa sistem menunjukkan terjadinya perubahan kristalinitas dan penurunan laju disolusi akibat kelembaban, fase pemisah, pertumbuhan kristal atau perubahan bentuk kristal dari metastabil ke bentuk yang stabil dapat terjadi yang mengakibatkan penurunan kelarutan

obat. Kelembaban dan suhu lebih berpengaruh buruk pada dispersi padat dari pada campuran secara fisik. Kadang-kadang sulit untuk menanganinya karena sifat lengketnya (Shewale, 2013).

2.4 Klasifikasi Dispersi Padat

2.4.1 Pencampuran Eutektik

Pencampuran eutektik dibentuk ketika obat dan polimer dapat dicampurkan dalam keadaan cair, kemudian dalam keadaan dingin obat dan polimer mengkristal menjadi dua komponen yang berbeda (Jagadeesan dkk., 2013).

2.4.2 Larutan Padat

Larutan padat adalah dispersi padat yang dapat dicampurkan dengan cairan. Larutan padat amorf bertujuan untuk meningkatkan kelarutan pada obat yang sukar larut. Obat yang didispersi secara molekular di dalam matriks pembawa, luas permukaan meningkat secara efektif dan menyebabkan kelarutan meningkat pula. Bentuk ini dapat meningkatkan stabilitas fisik dari obat amorf dengan kristalisasi dengan mengurangi pergerakan molekular (Jagadeesan dkk., 2013).

2.4.3 Dispersi padat amorf

Jika campuran cairan obat-polimer didinginkan untuk membentuk pengkristalan obat, kemudian obat terperangkap pada keadaan cairan-padat. Sistem ini lebih stabil dan bentuk kristal yang tidak dapat dilarutkan (Jagadeesan dkk., 2013).

2.4.4 Dispersi Padat Kristal

Dispersi padat kristal atau suspensi dibentuk ketika tingkat dimana kristalisasi obat dari campuran obat-polimer yang dapat dicampur merupakan lebih tinggi tingkatnya dimana campuran cairan obat polimer dalam bentuk padat (Jagadeesan dkk., 2013).

2.5 Metode pembuatan dispersi padat

2.5.1 Metode Peleburan (*melting method*)

Dispersi padat yang dibuat dengan metode peleburan dilakukan dengan cara memanaskan secara langsung campuran obat dan pembawa hingga melebur, kemudian leburan ini didinginkan dengan cepat hingga memadat. Selanjutnya massa padat dihaluskan dan diayak. Keuntungan metode ini yaitu sederhana dan ekonomis sedangkan kerugiannya tidak sesuai untuk bahan yang tidak tahan pemanasan. Metode peleburan atau fusi, pertama kali diusulkan oleh Sekiguchi dan Obi melibatkan persiapan campuran fisik obat dan polimer hidrofilik dan pemanasan secara langsung sampai meleleh. Campuran kemudian dipadatkan dengan cepat pada *ice bath* dan diaduk kuat. Ada beberapa permasalahan yang sering terjadi dalam metode ini yaitu ketidakcampuran obat dan polimer hidrofilik seringkali berubah saat proses pendinginan, serta kemungkinan terjadinya degradasi selama pemanasan. Cara untuk mengatasi masalah ini bisa dengan memanaskan campuran fisik dalam wadah tertutup atau mencairkannya di bawah hampa udara atau dalam gas inert seperti nitrogen untuk mencegah degradasi oksidatif obat atau pembawanya (Shewale, 2013).

2.5.2 Metode Pelarutan (*solvent method*)

Dispersi padat yang dibuat dengan metode pelarutan dilakukan dengan cara melarutkan campuran fisika dua komponen padat didalam pelarut yang sama, kemudian diikuti dengan menguapkan pelarutnya untuk menghasilkan dispersi padat. Keuntungan metode ini yaitu dapat mencegah peruraian bahan obat atau pembawa, karena penguapan pelarut organik dilakukan pada suhu rendah. Sedangkan kerugiannya yaitu tidak ekonomis, sukarnya menguapkan pelarut secara sempurna, adanya pengaruh pelarut terhadap kestabilan kimia bahan obat dan sukarnya menghasilkan bentuk kristal. Dalam metode ini, campuran fisik obat dan pembawa dilarutkan dalam pelarut seperti etanol, kloroform, atau campuran dari etanol dan diklorometana. Kemudian pengeringan yang sering digunakan adalah pengeringan vakum, *spray drying*, dan *freeze drying* (Shewale, 2013).

Keuntungan utama dari metode ini adalah dapat mencegah terurainya obat atau pembawa oleh panas suhu yang diperlukan untuk penguapan pelarut organik relatif rendah. Namun, dengan metode pelarutan terdapat dua tantangan yaitu pertama untuk mencampur obat dan pembawa dengan kepolaran yang berbeda secara signifikan menjadi satu larutan. Selain itu, hanya sediaan dengan dosis yang rendah yang mungkin dapat ditangani dengan cara ini. Tantangan kedua dalam metode pelarutan adalah untuk mencegah terjadinya pemisahan fase selama proses penghilangan pelarut. Pengeringan pada suhu tinggi dapat mempercepat proses dan mengurangi waktu yang ada untuk pemisahan fase. Sebaliknya pada suhu tinggi mobilitas molekul obat dan pembawa tetap tinggi, mendukung terjadinya pemisahan fase misalnya kristalisasi. Untuk mengeringkan larutan, vakum moderat sering digunakan. Terkadang, penguapan pelarut

dipercepat dengan menggunakan rotari evaporator. Setelah itu, dispersi padat yang terbentuk disimpan di dalam desikator vakum untuk menghilangkan sisa pelarut (Lestari, 2014).

2.5.3 Metode Campuran (*melting-solvent method*)

Dalam metode dispersi padat ini digunakan penggabungan kedua metode *melting* dan *solvent*. Keuntungan metode ini merupakan gabungan keuntungan metode peleburan dan metode pelarutan, dapat digunakan untuk obat yang termolabil dengan titik lebur yang tinggi. Tetapi kekurangan metode ini secara praktis hanya dapat digunakan untuk obat yang mempunyai dosis terapeutik yang rendah dibawah 50 mg (Shewale, 2013).

2.6 Pemilihan Pembawa

Sifat pembawa mempunyai pengaruh besar terhadap karakteristik disolusi dispersi obat. Pembawa harus memenuhi kriteria berikut untuk meningkatkan kecepatan disolusi obat :

1. Mudah larut dalam air dengan sifat disolusi intrinsik cepat.
2. Bersifat nontoksik dan inert secara farmakologi.
3. Stabil terhadap panas dengan suhu peleburan rendah. Larut dalam bermacam pelarut dan melewati transisi gelas pada saat evaporasi pelarut untuk metode pelarutan.
4. Lebih disukai yang mampu meningkatkan daya kelarutan air pada obat.
5. Secara kimia kompatibel dengan obat dan tidak membentuk ikatan kompleks yang kuat dengan obat (Lestari, 2014).

2.7 Metode Pembuatan Tablet

2.7.1 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. 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. 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 avaiabilitas biologis dari bahan aktif, dapat dikerjakan ulang tanpa kehilangan daya alir, serta stabil terhadap udara, kelembaban dan panas (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).

2.8 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 (Lestari, 2014).

2.8.1 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, *Differential Thermal Analysis* (DTA), *Differential Scanning Calorimetri* (DSC), 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 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 (Lestari, 2014).

2.8.2 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 (Lestari, 2014).

2.8.3 Metode mikroskopik

Metode ini digunakan untuk mempelajari polimorf dan morfologi dispersi padat, pengamatan ukuran, dan bentuk kristal (Lestari, 2014).

2.8.4 Metode spektroskopi

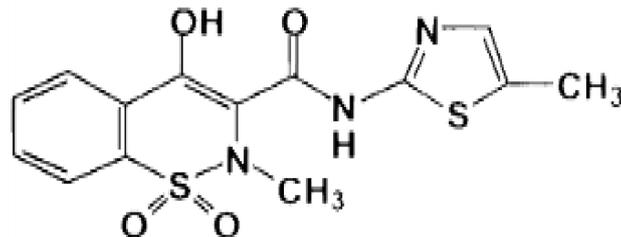
Terdiri dari spektroskopi ultraviolet dan spektroskopi inframerah. Pada spektroskopi ultraviolet, terjadinya kompleks dalam larutan dapat ditunjukkan dengan bergesernya panjang gelombang maksimum larutan. Pada spektroskopi inframerah, terjadinya kompleks atau interaksi antara zat aktif dan pembawa dapat ditunjukkan dengan pergeseran puncak serapan atau terbentuknya serapan baru yang menunjukkan adanya interaksi ikatan baru antar zat aktif dan pembawa (Lestari, 2014).

2.9 Monografi Bahan Sediaan Tablet Meloksikam

2.9.1 Meloksikam

2.9.1.1 Sifat Fisikokimia

Rumus struktur dari meloksikam ditunjuk pada gambar 2.1



Gambar 2.1 Rumus struktur kimia meloksikam

(Emirhan dkk., 2004)

Nama Kimia : 4-Hydroxy-2-methyl-N-(5-methyl-2-thiazolyl)-
2H-1,2-benzothiazine-3-carboxamide 1,1-dioxide.

Rumus kimia : $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$

Berat Molekul : 351,4

Karakteristik : Serbuk kuning pucat.

Kelarutan : Praktis tidak larut dalam air, sangat sedikit larut dalam alkohol dan metil alkohol, sedikit larut dalam aseton, larut dalam dimetilformamid.

Titik Lebur : 254°C

pKa : 4,08 dalam air
4,24 ± 0,01 dalam air/etanol (1:1)
4,63 ± 0,03 dalam air/etanol (1:4)

Log P : 3,02 (oktanol/air)

LD50 : 470 mg/kg (pada mencit, per oral)

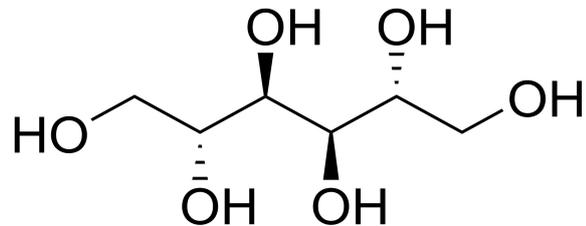
2.9.1.2 Tinjauan Farmakologi Meloksikam

Meloksikam merupakan turunan oksikam, yang termasuk golongan Anti Inflamasi Non Steroid (AINS). Meloksikam digunakan untuk terapi *rheumatoid arthritis* termasuk *juvenile idiopathic arthritis*, terapi simpatomimetik jangka pendek untuk *osteoarthritis* akut, dan terapi *ankilosis spondilitis*. Pada terapi *rheumatoid arthritis* dan *ankilosis spondilitis*, meloksikam biasanya diberikan per oral dengan dosis 15 mg/hari sebagai dosis tunggal. Pasien yang mengalami peningkatan resiko efek samping sebaiknya memulai penggunaan dengan dosis 7,5 mg/hari. Dosis 7,5 mg/hari disarankan untuk penggunaan jangka panjang pada lansia. Pada terapi *osteoarthritis* akut, dosis penggunaan meloksikam adalah 7,5 mg/hari, dapat ditingkatkan bila perlu sampai dosis 15 mg/hari sebagai dosis tunggal. Meloksikam baik diabsorpsi secara per oral dan per rektal dengan konsentrasi plasma puncak dicapai dalam 6 jam. Meloksikam berikatan 99% dengan protein plasma dan waktu paruh eliminasi plasma sekitar 20 jam. Volume distribusi meloksikam meningkat pada penderita gagal ginjal. Efek samping meloksikam pada gastrointestinal lebih rendah dibandingkan dengan AINS non selektif lainnya. Hal ini dikarenakan hambatan meloksikam terhadap COX-2 lebih dominan dibanding hambatan COX-1, sedangkan efek samping pada gastrointestinal maupun ginjal dikarenakan adanya hambatan terhadap COX-1 (Sweetman, 2009).

2.9.2 Manitol

2.9.2.1 Sifat Fisikokimia

Rumus struktur kimia dari manitol ditunjukkan pada gambar 2.2



Gambar 2.2 Rumus struktur kimia manitol

(Rowe dkk., 2006)

Rumus molekul	: C ₆ H ₁₄ O ₆
Berat molekul	: 182,17
Sinonim	: manna sugar; D-mannite; mannite; mannitolum
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
Titik lelehnya	: 167°C
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 diluen (10–90% b/b) dan tidak hidroskopis sehingga dalam formulasi tablet boleh digunakan bersama bahan aktif yang mempunyai kelembaban sensitif. Manitol digunakan pada kompresi tablet langsung dengan 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 (Rowe dkk., 2009).

2.9.3 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 stearat 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 stearat banyak digunakan pada formulasi kosmetik, makanan, dan farmasetika. Magnesium stearat 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 stearat inkompatibel dengan asam kuat, basa, garam besi dan bahan pengoksidasi kuat. Magnesium stearat juga tidak bisa digunakan pada produk yang mengandung aspirin, beberapa vitamin, dan sebagian besar garam alkaloid (Rowe dkk., 2006).

2.9.4 Talk

Talk adalah magnesium silikat hidrat alam, kadang-kadang mengandung sedikit aluminium silikat. Talk merupakan serbuk hablur sangat halus, berwarna putih atau putih kelabu, berkilat, mudah melekat pada kulit, dan bebas butiran (Depkes RI, 1995).

Talk berfungsi sebagai *anticaking agent*, glidan, pengisi tablet dan kapsul, serta sebagai lubrikan pada tablet dan kapsul. Talk juga digunakan sebagai glidan pada formulasi tablet dengan kadar 1–5%. Glidan ditambahkan 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 amilum (Rowe dkk., 2006).

2.9.5 *Crosscarmellose Sodium*

Crosscarmellose sodium mempunyai nama kimia *crosslinked carboxymethylcellulose natrium*. Serbuk putih sampai kelabu putih, tidak berbau, tidak larut dalam air dan praktis tidak larut dalam aseton, etanol, dan toluena, suspensi 1% dalam air memiliki pH 5,0 – 7,0. *Crosscarmellose sodium* digunakan sebagai zat pengemulsi, disintegran, pengikat, dan zat pelapis pada tablet. *Crosscarmellose sodium* juga digunakan sebagai zat pengemulsi atau stabilisator dalam industri makanan, namun penggunaan yang paling utama yaitu sebagai disintegran pada tablet, kapsul, dan serbuk pada formulasi sediaan oral. Dalam formulasi sediaan tablet, *crosscarmellose sodium* dapat digunakan baik dalam proses kempa langsung maupun granulasi basah. Konsentrasi *crosscarmellose sodium* yang digunakan sebagai disintegran pada tablet bisa sampai 5%,

walaupun biasanya hanya 2% untuk proses kempa langsung, dan 3% untuk proses granulasi basah (Rowe dkk., 2006).

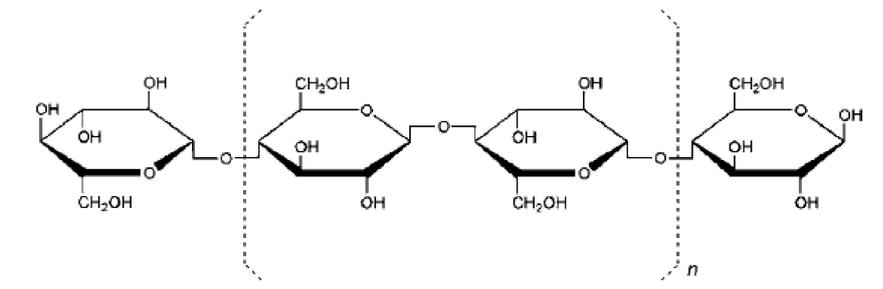
2.9.6 Polyvinilpyrolidon (PVP)

PVP merupakan polimerasi dari 1-vinilpirolidon-2-n dengan rumus molekul $((C_6H_9NO)_n)$, BM berkisar antara 10.000 hingga 70.000. Bentuknya berupa serbuk putih atau putih kekuningan, berbau lemah atau tidak berbau dan higroskopis. PVP mudah larut dalam air, etanol (95%) dan dalam kloroform. Kelarutan tergantung dari bobot rata-rata dan larut dalam eter P. PVP sebagai bahan pengikat memiliki beberapa keuntungan, yaitu granul yang dihasilkan memiliki sifat alir yang baik, sudut diam minimum, menghasilkan *finer* yang lebih sedikit dan daya kompaktilitas lebih baik. PVP merupakan salah satu jenis pembawa yang dapat digunakan sebagai bahan tambahan dalam formulasi melalui pembentukan kompleks dengan senyawa obat yang kelarutannya kecil dalam air, sehingga dapat meningkatkan kelarutan. PVP mudah membentuk kompleks dengan beberapa obat (Anonim, 1979).

2.9.7 Microcrystalline Cellulose

Microcrystalline cellulose merupakan excipien yang baik untuk metode kempa langsung, karena memiliki kompaktilitas yang baik dan persebaran yang baik. *Microcrystalline cellulose* $((C_6H_{10}O_5)_n)$ banyak digunakan sebagai bahan pengikat, pengisi atau pelubrikan pada sediaan tablet dan kapsul. Sebagai bahan pengisi, biasanya digunakan dalam rentang 20% - 90%. Dalam formulasi, *microcrystalline cellulose* dapat digunakan dengan metode kempa langsung maupun granulasi basah. *Microcrystalline cellulose* berwarna putih, tidak berbau,

tidak berasa, berbentuk serbuk dan memiliki struktur kimia seperti pada gambar 2.5 (Rowe dkk., 2006).



Gambar 2.3 Struktur Kimia *Microcrystalline Cellulose*

(Rowe dkk., 2006)