

BAB 1

PENDAHULUAN

Dewasa ini industri farmasi telah tumbuh dan berkembang dengan pesat. Perkembangan tersebut ditandai dengan adanya kemajuan di bidang teknologi farmasi, khususnya dalam pembuatan sediaan farmasi dengan berbagai modifikasi. Salah satu dari berbagai jenis sediaan obat yang ada di pasaran adalah tablet yang merupakan bentuk sediaan paling populer di kalangan masyarakat. Hal ini dikarenakan bentuk sediaan tablet memiliki banyak keuntungan yaitu massa tablet dapat dibuat dengan menggunakan mesin dan harganya murah serta tablet memiliki takaran yang tepat, dikemas dengan baik, mudah ditelan, serta praktis dalam hal transportasi dan penyimpanan (Voigt, 1995).

Tablet adalah sediaan padat kompak, dibuat secara kempa cetak dalam bentuk tabung pipih atau sirkuler, kedua permukaan rata atau cembung, mengandung satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa zat tambahan (Anonim, 1979). Kebanyakan tablet digunakan pada pemberian secara oral dan dibuat dengan penambahan bahan-bahan tambahan (Ansel, 1989). Tablet oral disamping zat aktif biasanya terdiri dari salah satu atau lebih zat-zat berikut yang berfungsi sebagai pengisi, pengikat, penghancur, pelicin, dan pelincir. Semua zat-zat tersebut disebut bahan tambahan (Banker and Anderson, 1994). Dalam hal pembuatan tablet ada tiga metode yaitu metode granulasi basah, metode granulasi kering, dan cetak langsung yang digunakan (Ansel, 1989).

Pada penelitian ini, digunakan ibuprofen sebagai bahan obat. Ibuprofen merupakan derivat asam propionat yang bersifat analgesik dengan daya anti-inflamasi yang tidak terlalu kuat. Efek anti-inflamasi ibuprofen tidak sekuat anti-inflamasi lainnya seperti asam mefenamat tapi

efek samping terhadap saluran cerna lebih ringan dibandingkan anti-inflamasi lainnya. Dosis ibuprofen sebagai anti-inflamasi 1200-2400 mg sehari. Absorpsi ibuprofen cepat melalui lambung dan kadar maksimum dalam plasma dicapai setelah 1 - 2 jam. Waktu paruh ibuprofen dalam plasma sekitar 2 jam (Ganiswarna, 1995).

Ibuprofen mempunyai titik leleh yang rendah yaitu 75-78°C (Lannie *et al.*, 2009), yang artinya tidak tahan panas sehingga dipilih metode cetak langsung dalam pembuatan tabletnya karena metode cetak langsung ini dapat mengeliminir pengaruh panas yang berasal dari proses pengeringan dengan menggunakan oven seperti pada proses pembuatan tablet dengan menggunakan metode granulasi basah. Pembuatan tablet dengan menggunakan metode granulasi kering pun tidak dipilih dalam penelitian ini karena massa tablet akan dikempa dengan tekanan yang besar menjadi lempengan-lempengan, tekanan yang besar ini dapat menyebabkan timbulnya panas sehingga tidak cocok untuk bahan aktif yang bertitik leleh rendah seperti ibuprofen ini. Selain mempunyai titik leleh yang rendah, ibuprofen juga mempunyai sifat alir yang jelek, *bulk density* rendah, dan mengalami deformasi elastis. Sifat-sifat ibuprofen ini sebenarnya tidak memenuhi syarat untuk dicetak langsung karena tidak memiliki sifat alir dan kompaktilitas yang baik, namun hal ini dapat diatasi dengan menambahkan bahan-bahan tambahan yang memiliki sifat alir dan kompaktilitas yang baik sehingga dapat memperbaiki sifat buruk dari ibuprofen itu sendiri.

Salah satu bahan tambahan yang digunakan pada proses cetak langsung adalah *filler-binder* karena mempunyai sifat alir dan kompaktilitas yang baik sehingga memungkinkan terjadi pencetakan (Bolhuis and Chowhan, 1996). *Filler-binder* merupakan zat *inert* yang ditambahkan pada zat aktif dalam jumlah yang cukup untuk dibuat sediaan

obat sehingga diperoleh berat yang rasional serta *filler-binder* bertugas menyatukan serbuk-serbuk sehingga tablet yang dihasilkan menjadi lebih kompak. *Filler-binder* dapat juga ditambahkan untuk memperbaiki daya kohesi dan memacu aliran serbuk sehingga dapat dicetak langsung (Bolhuis and Chowhan, 1996).

Avicel (mikrokristalin selulosa) dipilih sebagai *filler-binder* karena sangat cocok untuk pencetakan langsung. Ada berbagai *grade* Avicel mulai dari Avicel PH 101, Avicel PH 102, Avicel PH 103, Avicel PH 105, Avicel PH 200, dan lain-lain. Pada penelitian ini menggunakan Avicel PH 102 karena memiliki kompaktilitas yang sangat baik dan mengalami deformasi plastik sehingga bila dikompresi akan menghasilkan tablet yang baik karena terjadi *interlocking* antar partikel (Banker and Anderson, 1994). Avicel PH 102 umumnya digunakan sebagai *filler-binder*, dapat juga digunakan sebagai pelicin dan penghancur (Rowe *et al.*, 2006). *Filler-binder* lainnya yang dipilih untuk metode cetak langsung adalah Emcompress (*dibasic calcium phosphate*) karena memiliki sifat alir baik dan kompaktilitas baik. Sifat alir Emcompress baik karena mempunyai *bulk density* besar. Sifat alir berpengaruh pada keseragaman pengisian ruang cetakan, bila sifat alir baik maka bahan aktif dapat mengalir dengan baik masuk ke dalam ruang cetakan sehingga dapat dicetak menjadi tablet yang mempunyai keseragaman bobot dan keseragaman kandungan bahan aktif yang baik. Kompaktilitas yang baik dari Emcompress berpengaruh pada kekerasan tablet karena kekuatan ikatan antar partikel akan semakin kuat sehingga tablet menjadi lebih kompak bila dikompresi, namun Emcompress mempunyai sifat abrasif dan memerlukan pelicin untuk pentabletannya (Rowe *et al.*, 2006).

Untuk waktu hancur tablet dalam tubuh, bahan tambahan yang berperan adalah *superdisintegrant*. Suatu sediaan obat akan menunjukkan

efek terapi yang baik setelah sediaan tersebut diabsorpsi oleh tubuh. Bahan aktif dalam produk obat mengalami pelepasan melalui proses disintegrasi, sedangkan proses disolusi mengatur absorpsi obat dalam tubuh (Shargel and Yu, 2005). *Superdisintegrant* ditambahkan untuk memudahkan pecahnya atau hancurnya tablet ketika berkontak dengan cairan saluran pencernaan. *Superdisintegrant* dapat berfungsi menarik air ke dalam tablet, mengembang dan menyebabkan tablet pecah menjadi bagian-bagian (Banker and Anderson, 1994).

Pada pembuatan tablet ibuprofen ini diperlukan penambahan suatu *superdisintegrant* agar tablet lebih cepat terdisintegrasi dalam medium air. *Superdisintegrant* yang digunakan dalam pembuatan sediaan tablet ibuprofen ini adalah *Sodium Starch Glycolate* (SSG) dan *crospovidone*. SSG dipilih karena mempunyai daya mengembang (*swelling*) yang sangat tinggi sehingga partikel-partikel mampu mendesak ke arah luar sehingga daya kohesi antar partikel berkurang dan menyebabkan tablet dapat segera hancur. Konsentrasi SSG yang biasa digunakan dalam formula antara 2 – 8 %, dengan konsentrasi optimum 4% meskipun pada banyak kasus dengan konsentrasi 2% sudah cukup (Rowe *et al.*, 2006). *Crospovidone* dipilih karena mempunyai kekuatan kapasitas hidrasi tinggi dan memiliki aktivitas kapiler yang baik. Mekanisme penghancuran tablet untuk *crospovidone* adalah dengan porositas dan aktivitas kapiler (*wicking*) yaitu akan terjadi penetrasi medium masuk ke dalam tablet melalui jalur-jalur porositas dari tablet sehingga akan memecah ikatan antar partikel yang akhirnya menyebabkan tablet menjadi hancur (Gohel *et al.*, 2006). Konsentrasi *crospovidone* pada metode cetak langsung adalah 2 – 5 % (Rowe *et al.*, 2006).

Untuk penyelesaian masalah di atas biasanya dilakukan cara *trial and error*, tetapi cara tersebut memiliki banyak kelemahan yaitu

mebutuhkan waktu yang lama dan mahal karena sering terjadi kegagalan sehingga kreativitas formulator sangat penting untuk membuat suatu formula yang baik. Cara lain yang dapat digunakan untuk mengatasi masalah tersebut dengan suatu optimasi untuk mengetahui macam *filler-binder* (Avicel PH 102/Emcompress) dan macam *superdisintegrant* (SSG/*crospovidone*) yang tepat (Bolton, 1990).

Optimasi adalah suatu teknik yang memberikan keuntungan baik pemahaman maupun kemudahan dalam mencari dan memakai suatu *ranges* faktor-faktor untuk mendapatkan suatu formula optimum. Banyak metode yang dapat digunakan untuk optimasi salah satunya adalah *factorial design*. Keuntungan *factorial design* adalah mempunyai efisiensi yang tinggi dalam menentukan efek utama. Jika ada interaksi, *factorial design* dapat digunakan untuk menemukan dan mengidentifikasi interaksi tersebut. Efek suatu faktor diukur atas suatu tingkat dari faktor lain yang bervariasi sehingga dapat digunakan untuk suatu *range* kondisi yang luas (Bolton, 1990).

Pada penelitian yang dilakukan Bushra *et al.*, 2008, bertujuan untuk mengoptimasi formula tablet ibuprofen (200 mg) dengan metode cetak langsung menggunakan bahan tambahan (Avicel PH 101, magnesium stearat, dan *crospovidone*). Untuk mendapatkan formula yang optimal maka dikembangkan 9 formula yang berbeda dengan menentukan parameter uji kekerasan, uji kerapuhan, uji waktu hancur, dan uji disolusi dari masing-masing formula dengan metode *factorial design*. F6 terpilih sebagai formula optimal dengan komposisi yaitu ibuprofen (48,78%), Avicel PH 101 (48,78%), magnesium stearat (1,21%), dan *crospovidone* (1,21%) yang mempunyai hasil uji kekerasan $7,955 \pm 0,395$, uji kerapuhan 0,27%, uji waktu hancur 120 detik, dan uji disolusi 99,051%.

Penelitian yang dilakukan Bushra *et al.*, 2008, mengoptimasi konsentrasi bahan tambahan (Avicel PH 101, magnesium stearat, dan *crospovidone*) pada tablet ibuprofen untuk mendapatkan formula optimum dengan konsentrasi optimum dari masing-masing bahan tambahan, sedangkan penelitian ini dilakukan untuk mengoptimasi macam *filler-binder* (Avicel PH 102/Emcompress) dan macam *superdisintegrant* (SSG/*crospovidone*) pada tablet ibuprofen untuk mendapatkan formula optimum yang tepat sehingga tablet memiliki kekerasan tablet, kerapuhan tablet, waktu hancur tablet, dan uji disolusi tablet yang baik.

Rumusan permasalahan penelitian ini adalah bagaimana pengaruh Avicel PH 102/Emcompress sebagai *filler-binder* dan SSG/*crospovidone* sebagai *superdisintegrant* maupun interaksinya terhadap sifat-sifat fisik tablet dan disolusi tablet ibuprofen serta bagaimana rancangan formula optimum kombinasi Avicel PH 102/Emcompress dan SSG/*crospovidone* yang secara teoritis memiliki sifat fisik tablet dan disolusi yang memenuhi persyaratan.

Tujuan penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh Avicel PH 102/Emcompress sebagai *filler-binder* dan SSG/*crospovidone* sebagai *superdisintegrant* maupun interaksinya terhadap sifat-sifat fisik tablet dan disolusi tablet ibuprofen serta untuk memperoleh rancangan formula optimum kombinasi Avicel PH 102/Emcompress dan SSG/*crospovidone* yang secara teoritis memiliki sifat fisik tablet dan disolusi yang memenuhi persyaratan.

Hipotesis penelitian ini adalah ada pengaruh Avicel PH 102/Emcompress sebagai *filler-binder* dan SSG/*crospovidone* sebagai *superdisintegrant* maupun interaksinya akan berpengaruh terhadap sifat-sifat fisik tablet dan disolusi tablet ibuprofen serta diperoleh rancangan formula optimum kombinasi Avicel PH 102/Emcompress dan

SSG/*crospovidone* yang secara teoritis memiliki sifat fisik tablet dan disolusi yang memenuhi persyaratan.

Manfaat penelitian ini adalah untuk mengembangkan formula tablet ibuprofen dengan penggunaan Avicel PH 102/Emcompress sebagai *filler-binder* dan SSG/*crospovidone* sebagai *superdisintegrant* untuk memperoleh formula optimum dengan metode cetak langsung.

