

BAB 1

PENDAHULUAN

Sediaan farmasi terdapat berbagai macam bentuk berbeda yang didalamnya terkandung suatu bahan obat untuk pengobatan penyakit tertentu. Salah satu bentuk sediaan yang paling populer adalah tablet. Tablet adalah bentuk sediaan padat yang dengan cara dikempa dan dicetak serta mengandung bahan aktif, dengan zat pengisi, zat penghancur, zat penyalut, zat pewarna, dan zat tambahan lainnya (Ansel, 1989). Dewasa ini obat-obatan diolah dalam bentuk tablet. Sediaan bentuk tablet memiliki keuntungan, massanya dibuat dengan mesin sehingga relatif murah, tepat takarannya, mudah dikemas, mudah ditransportasikan, dan mudah penyimpanannya (Voigt, 1995).

Pada penelitian ini digunakan ibuprofen sebagai bahan obat. Ibuprofen merupakan derivat asam propionat yang diperkenalkan pertama kali di banyak negara. Obat ini bersifat analgesik dengan daya anti-inflamasi yang tidak terlalu kuat. Efek analgesiknya sama seperti aspirin. Efek anti-inflamasinya terlihat dengan dosis 1200-1400 mg sehari. Absorpsi ibuprofen cepat melalui lambung dan kadar maksimum dalam plasma dicapai setelah 1-2 jam. Waktu paruh dalam plasma sekitar 1-2 jam. Sembilan puluh persen ibuprofen terikat protein plasma. Ekskresinya berlangsung cepat dan lengkap. Kira-kira 90% dari dosis yang diabsorpsi akan diekskresikan melalui urin sebagai metabolit. Metabolit utama merupakan hasil hidroksilasi dan karboksilasi (Wilmana dan Gan, 2008). Efek analgesiknya terlihat pada dosis 4 kali sehari 200-400 mg dengan dosis maksimum sebesar 2,4 g sehari (Sweetman, 2009).

Pada penelitian ini dipilih ibuprofen sebagai bahan aktif memiliki sifat fisika kimia yang kurang menguntungkan seperti disolusi yang buruk,

struktur yang hidrofobik dimana pelepasannya melalui beberapa tahapan sehingga dapat mempengaruhi kecepatan dan tingkat absorpsi (Bushra *et al*, 2008), mempunyai titik leleh yang rendah $75^{\circ} - 78^{\circ}$ (Lund, 1994), kohesifitas yang tinggi menghasilkan sifat alir buruk dan masalah lain pada pabrikasi cenderung terjadi *sticking* pada *punch* (Bushra *et al*, 2008) sehingga dipilih metode cetak langsung untuk pembuatan tabletnya karena metode cetak langsung ini dapat mengeliminir panas yang berasal dari proses pengeringan granul menggunakan oven pada metode granulasi basah. Metode granulasi kering tidak dipilih karena terdapat proses penekanan pada massa tablet yang akan dikempa menjadi lempengan-lempengan dengan tekanan yang besar. Adanya tekanan yang besar ini dapat memicu timbulnya panas yang tidak sesuai dengan titik leleh ibuprofen yang rendah. Sifat fisika kimia ibuprofen ini tidak memenuhi syarat untuk digunakan pada metode cetak langsung, namun dapat diatasi dengan penambahan bahan-bahan tambahan yang memiliki sifat alir baik dan kompaktilitas baik. Dalam mengatasi masalah disolusi ibuprofen yang buruk dapat diatasi dengan penggunaan *superdisintegrant* untuk mempercepat waktu hancurnya yang diharapkan dapat mempercepat disolusi dari ibuprofen.

Bahan tambahan mempunyai peranan penting dalam pembuatan tablet, agar didapatkan keseragaman bentuk dan bobot tablet yang dikehendaki (Siregar, 1992). Bahan tambahan terdiri dari bahan pengisi, bahan pengikat, bahan pelincir, bahan pengatur aliran, bahan pelicin, dan bahan penghancur (Voigt, 1995). Suatu tablet yang baik, disamping memiliki efek farmakologi, harus memenuhi persyaratan farmakope.

Bahan pengisi-pengikat (*filler-binder*) yang digunakan dalam metode cetak langsung harus memiliki kompresibilitas baik, sifat alir baik, stabilitas baik terhadap zat yang bersifat higroskopis seperti senyawa gula

dan senyawa poli-ol dapat mempengaruhi stabilitas bahan aktif, kompaktil dengan semua bahan tambahan dalam formula (Bolhuis *and* Chowhan, 1996). Contoh bahan pengisi-pengikat yang umum digunakan pada metode cetak langsung antara lain : Avicel[®] (mikrokristalin selulose), Emcompres, Starch 1500, dan *Spray-dried lactose*.

Pada penelitian ini digunakan Avicel PH 102 dan Starch 1500 sebagai *filler-binder*. Avicel PH 102 sebagai pengisi memiliki sifat alir yang cukup baik, memiliki ukuran partikel 2 kali lebih besar dari Avicel PH 101 yaitu 100 μm , dan kompresibilitas yang baik (Bolhuis *and* Chowhan, 1996). Pada penelitian yang dilakukan Bushra *et al* yang menggunakan Avicel PH 101 dengan ibuprofen sebagai bahan aktif menghasilkan tablet ibuprofen dengan kompresibilitas yang sangat baik. Avicel sendiri dapat berfungsi sebagai lubrikan yang dapat meningkatkan kompaktilitas tablet (Bushra *et al*, 2008). Kekurangan dari Avicel pada tekanan kompresi yang rendah cenderung mengalami deformasi elastis sedangkan pada tekanan kompresi yang tinggi cenderung mengalami deformasi plastik yang akan mempengaruhi kompaktilitasnya, terdiri dari partikel agglomerat sehingga sifat alirnya tidak terlalu bagus, memiliki *bulk density* yang rendah, kompaktilitas Avicel tergantung pada tingkat kelembaban, dan kompaktilitas Avicel menurun dengan penurunan kelembaban (Bolhuis *and* Chowhan, 1996). Starch 1500 sebagai pengisi memiliki sifat alir yang lebih baik dibandingkan dengan *Corn Starch*; kompresibilitas yang baik; deformasi plastik; pada cetak langsung dapat berfungsi sebagai pengikat, penghancur, pembantu sifat alir, dan lubrikan, namun Starch 1500 mempunyai beberapa karakteristik yang kurang menguntungkan antara lain pada tekanan kompresi yang terlalu tinggi sifat deformasi plastiknya menjadi elastis sehingga menyebabkan *capping* selain itu deformasi plastik yang terbentuk ikatan antar partikelnya tidak terlalu kuat selama kompresi

cepat (Bolhuis *and* Chowhan, 1996). Oleh karena Avicel PH 102 dan Starch 1500 merupakan bahan yang umum digunakan pada metode cetak langsung dan keduanya memiliki sifat fisika kimia yang secara farmasetik memenuhi persyaratan untuk digunakan pada metode cetak langsung dan sesuai untuk ibuprofen yang digunakan pada penelitian ini.

Bahan penghancur memegang peranan penting pada efek farmakologi setelah sediaan diabsorpsi oleh tubuh. Bahan aktif dalam produk obat akan mengalami pelepasan melalui proses disintegrasi kemudian obat diabsorpsi oleh tubuh (Shargel *and* Yu, 1988). Kriteria pemilihan bahan penghancur untuk zat aktif yang bersifat hidrofob, beberapa peneliti menganjurkan menggunakan bahan penghancur yang larut. Pemilihan bahan penghancur berpengaruh pada ketersediaan hayati. Sebagai contoh bahan yang melarut dalam air, mengembang, dan membentuk gel, kekentalan yang ditimbulkan akan menghambat penembusan air ke dalam tablet dan selanjutnya menghambat penghancuran tablet (Aiache, 1993). Berikut ini beberapa contoh bahan penghancur yang umum digunakan amilum, PVP, Ac Di Sol, *Crospovidone*, dan *Sodium Starch Glycolate*.

Bahan penghancur yang digunakan pada penelitian ini adalah Ac-Di-Sol dan SSG sebagai *superdisintegrant*. Ac-Di-Sol dipilih sebagai penghancur karena mempunyai karakteristik antara lain memiliki afinitas yang baik pada air dan dapat mengembangkan tablet dengan baik (Marshal *and* Rudnic, 1989). SSG dipilih sebagai penghancur karena mempunyai karakteristik penghancuran terjadi dengan penyerapan air yang cepat dan diikuti pengembangan yang besar (Rowe *et al*, 2006). SSG dan Ac-Di-Sol termasuk bahan penghancur jenis penghancur yang dapat mengembang dengan baik dalam air maka untuk penggunaannya tidak boleh melampaui konsentrasi efektifnya karena dapat menimbulkan pengembangan yang

terlalu besar kemudian terbentuk gel sehingga kekentalannya meningkat selanjutnya akan menghambat proses penghancuran tablet (Aiache, 1993).

Bahan pengikat dan penghancur merupakan dua bahan yang memiliki mekanisme kerja yang bertentangan dalam pembuatan tablet. Masalah yang sering timbul dalam formulasi tablet yang memenuhi syarat adalah jumlah atau konsentrasi dari bahan pengikat dan penghancur ini harus benar-benar diperhatikan. Apabila konsentrasi bahan pengikat yang terlalu tinggi atau jumlah bahan pengikat terlalu banyak maka dapat mengakibatkan tablet yang dihasilkan menjadi keras dan waktu hancur yang lama. Akan tetapi jika digunakan pada konsentrasi dan jumlah kecil maka tablet menjadi rapuh. Sama halnya dengan bahan penghancur apabila digunakan pada konsentrasi atau jumlah yang besar maka akan mengakibatkan masalah pada proses pengempaan tablet, misalnya *capping* dan *laminating*. Demikian juga sebaliknya jika digunakan pada konsentrasi atau jumlah yang kecil maka tablet sukar hancur dan akan mempengaruhi disolusi tablet (Parrot, 1971).

Untuk mengatasi masalah tersebut, maka perlu dilakukan penelitian tentang optimasi penggunaan macam *filler-binder* dan macam *superdisintegrant* pada formula tablet ibuprofen dengan bahan tambahan Avicel PH 102/Starch 1500 sebagai *filler-binder* dan Ac-Di-Sol/Sodium Starch Glycolate (SSG) sebagai *superdisintegrant* dengan metode cetak langsung.

Salah satu upaya yang dilakukan untuk memperoleh formula yang optimum adalah dengan metode *factorial design* yang memiliki banyak keuntungan antara lain dapat mengetahui faktor-faktor yang berpengaruh dan interaksi untuk mendapatkan formula yang optimum selain itu *factorial design* lebih efisien dibandingkan metode *trial and error* yang memakan

waktu yang lama, biaya yang besar, memerlukan keahlian khusus dari formulator dan resiko kegagalan yang besar (Bolton, 1990).

Pada penelitian ini digunakan metode *factorial design* 2² yang bertujuan untuk mempelajari 2 faktor yang berupa penggunaan *filler-binder* dan penggunaan *superdisintegrant* dan interaksi kedua bahan penyusun tablet yaitu Avicel PH 102/Starch 1500 dan Ac-Di-Sol/ SSG terhadap sifat fisik tablet (kekerasan, kerapuhan, waktu hancur) dan uji disolusi. Berdasarkan metode desain faktor, diperoleh 4 formula dengan perbandingan tingkat rendah dan tingkat tinggi dari kedua faktor tersebut. Faktor penggunaan *filler-binder* Avicel PH 102/Starch 1500, tingkat rendah yang digunakan Avicel PH 102 dan tingkat tingginya digunakan Starch 1500. Faktor penggunaan *superdisintegrant* Ac-Di-Sol/SSG, tingkat rendah yang digunakan SSG dan tingkat tingginya digunakan Ac-Di-Sol.

Rumusan permasalahan penelitian ini adalah bagaimana pengaruh penggunaan *filler-binder* Avicel PH 102/Starch 1500 dan penggunaan *superdisintegrant* Ac-Di-Sol/SSG serta interaksinya terhadap sifat fisik tablet dan pelepasan ibuprofen dari tablet serta bagaimana rancangan formula optimum yang secara teoritis memiliki sifat fisik tablet yang memenuhi persyaratan dan menghasilkan tablet dengan pola pelepasan obat menurut kriteria farmakope.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh penggunaan *filler-binder* Avicel PH 102/Starch 1500 dan penggunaan *superdisintegrant* SSG/Ac-Di-Sol serta interaksinya terhadap sifat fisik tablet dan pelepasan ibuprofen serta untuk memperoleh formula optimum penggunaan Avicel PH 102/Starch 1500 sebagai *filler-binder* dan penggunaan SSG/Ac-Di-Sol sebagai *superdisintegrant* yang secara teoritis memiliki sifat fisik tablet dan pelepasan obat yang memenuhi kriteria farmakope.

Hipotesis penelitian ini adalah ada pengaruh Avicel PH 102/Starch 1500 sebagai *filler-binder* dan SSG/Ac-Di-Sol sebagai *superdisintegrant* tablet maupun interaksinya akan berpengaruh terhadap sifat-sifat tablet dan disolusi tablet ibuprofen serta rancangan formula optimum penggunaan Avicel PH 102/Starch 1500 dan SSG/Ac-Di-Sol yang secara teoritis memiliki sifat fisik tablet dan disolusi yang memenuhi syarat.

Penelitian ini diharapkan mampu memberikan manfaat mengembangkan formula tablet ibuprofen dengan penggunaan Avicel PH 102 atau Starch 1500 sebagai *filler-binder* dan penggunaan Ac-Di-Sol atau *Sodium Starch Glycolate* sebagai *superdisintegrant* dengan metode cetak langsung dan memperoleh formula optimum dari aplikasi *factorial design*.