

**PENGARUH KONSENTRASI CARBOPOL 934 SEBAGAI MatriKS  
TERHADAP SIFAT FISIK DAN PROFIL DISOLUSI TABLET  
FLOATING NATRIUM DIKLOFENAK DENGAN MENGGUNAKAN  
METODE GRANULASI BASAH**

**SKRIPSI**



Oleh :

**AYU ANITA SARI**

**K 100 050 163**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA  
SURAKARTA  
2009**

## **BAB I**

### **PENDAHULUAN**

#### **A. Latar Belakang Masalah**

Kemajuan ilmu teknologi dalam bidang farmasi sangat berpengaruh dalam meningkatkan mutu sediaan obat. Rancangan dari suatu bentuk sediaan yang tepat memerlukan pertimbangan karakteristik fisika, kimia dan biologis dari semua bahan-bahan aktif dan bahan-bahan farmasetik yang digunakan harus tercampurkan satu dengan yang lainnya untuk menghasilkan suatu produk obat yang stabil, manjur, menarik, mudah dibuat dan murah (Ansel, 1989).

Banyak metode yang dapat digunakan untuk membuat sediaan lepas lambat, salah satunya adalah sediaan yang dirancang untuk tetap tinggal di lambung. Bentuk sediaan yang dapat dipertahankan di lambung disebut *gastroretentive drug delivery system* (GRDDS). GRDDS dapat memperbaiki pengontrolan penghantaran obat yang memiliki jendela terapeutik sempit, dan absorpsinya baik di lambung. Hal-hal yang dapat meningkatkan waktu tinggal di lambung meliputi: sistem penghantaran *bioadhesive* yang melekat pada permukaan mukosa, sistem penghantaran yang dapat meningkatkan ukuran obat sehingga tertahan karena tidak dapat melewati *pylorus* dan sistem penghantaran dengan mengontrol densitas termasuk *floating system* dalam cairan lambung (Gohel *et al.*, 2004).

*Floating system* merupakan sistem dengan densitas yang kecil, yang memiliki kemampuan mengambang kemudian mengapung dan tinggal di lambung

untuk beberapa waktu. Pada saat sediaan mengapung di lambung, obat dilepaskan perlahan pada kecepatan yang dapat ditentukan, hasil yang diperoleh adalah peningkatan *gastric residence time* (GRT) dan pengurangan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma. Bentuk *floating system* didesain dengan menggunakan matriks-matriks hidrofilik karena mampu mempertahankan densitasnya secara rendah selagi polimer berhidrasi serta membangun suatu panghalang berbentuk gel dipermukaan bagian luar. Bentuk ini diharapkan tetap dalam keadaan mengapung (selama 3 atau 4 jam) di dalam lambung dan tidak akan terpengaruhi oleh pengosongan lambung karena mempunyai densitas yang lebih rendah dari pada kandungan *gastric*. Keuntungan dari bentuk *floating system* adalah dapat mengontrol frekuensi pemberian obat karena obat memiliki kemampuan mengambang kemudian mengapung di dalam lambung untuk beberapa waktu. Sedangkan kerugian dari bentuk *floating system* adalah tidak bisa untuk obat-obat yang absorpsinya jelek di lambung (Sulaiman, 2007)

Bahan obat pada penelitian ini adalah natrium diklofenak. Natrium diklofenak diserap secara cepat dan sempurna dalam lambung disamping itu sifat natrium diklofenak yang menunjang untuk dibuat sediaan lepas lambat yaitu waktu paruh di plasma pendek, penggunaan dosis tidak terlalu besar, dan mempunyai kelarutan yang baik. Natrium diklofenak digunakan untuk mengobati nyeri akibat peradangan berbagai keadaan rematik dan kelainan degeneratif pada sistem rangka (Siswandono dan Soekardjo, 1995).

Bahan matriks yang digunakan adalah carbopol 934 salah satu hidrokoloid yang direkomendasikan untuk formulasi bentuk *floating*. Carbopol 934

mempunyai viskositas yang tinggi yaitu 30.500-39.400 dan bersifat stabil sehingga baik untuk digunakan sebagai bahan pengental.

Menurut Pare *et al*, (2008) dalam penelitian tentang *formulation and evaluation of effervescent floating tablet of amlodipine besylate*, tablet dengan *system floating* dapat dibuat dengan menggunakan beberapa matriks yang bersifat hidrofilik, yaitu diantaranya methocel K15M, methocel K100M, carbopol 934 maupun kombinasi.

Berdasarkan uraian diatas, dilakukan penelitian tentang pengaruh konsentrasi carbopol 934 sebagai matriks terhadap sifat fisik dan profil disolusi tablet *floating* natrium diklofenak dengan metode granulasi basah untuk mendapatkan suatu sediaan lepas lambat yang dapat bertahan dalam lambung selama waktu tertentu sehingga dapat bermanfaat bagi dunia pengobatan.

## **B. Perumusan Masalah**

Berdasarkan uraian tersebut di atas, maka penelitian ini diarahkan untuk menjawab:

1. Bagaimanakah pengaruh konsentrasi carbopol 934 sebagai matriks terhadap sifat fisik tablet *floating* natrium diklofenak dengan metode granulasi basah?
2. Bagaimanakah pengaruh konsentrasi carbopol 934 sebagai matriks terhadap profil disolusi tablet *floating* natrium diklofenak dengan metode granulasi basah?

### C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah:

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi carbopol 934 sebagai matriks terhadap sifat fisik tablet *floating* natrium diklofenak dengan metode granulasi basah.
2. Mengetahui pengaruh konsentrasi carbopol 934 sebagai matriks terhadap profil disolusi tablet *floating* natrium diklofenak dengan metode granulasi basah.

### D. Tinjauan Pustaka

Tujuan utama pemberian obat adalah agar obat dapat bertahan dan mengapung di dalam lambung dalam jangka waktu yang lebih lama dan mendapatkan konsentrasi terapeutik tepat pada organ yang dituju dan mempertahankan konsentrasi obat tersebut pada nilai yang diinginkan. Salah satu alternatif yang dapat dipakai untuk memenuhi tujuan tersebut adalah sistem pemberian obat secara lepas lambat dalam bentuk tablet *floating*

#### 1. Tablet

*Floating system*, pertama kali diperkenalkan oleh Davis pada tahun 1968, merupakan sistem dengan densitas yang kecil, yang memiliki kemampuan mengambang kemudian mengapung dan tinggal di lambung untuk beberapa waktu. Pada saat sediaan mengapung di lambung, obat dilepaskan perlahan pada kecepatan yang dapat ditentukan, hasil yang diperoleh adalah peningkatan *gastric residence time* (GRT) dan pengurangan fluktuasi konsentrasi obat dalam plasma.

Sistem mengapung pada lambung berisi obat yang pelepasannya perlahan-

lahan dari sediaan yang memiliki densitas yang rendah atau *floating drug delivery system* (FDDS). FDDS memiliki *bulk density* yang lebih rendah dari cairan lambung tanpa mempengaruhi kondisi lambung dan obat dilepaskan perlahan pada kecepatan yang diinginkan dari sistem (Sulaiman, 2007).

Bentuk *floating system* banyak diformulasi dengan menggunakan matriks-matriks hidrofilik karena saat polimer berhidrasi intensitasnya menurun akibat matriksnya mengembang, dan dapat menjadi gel penghalang dipermukaan bagian luar. Bentuk-bentuk ini diharapkan tetap dalam keadaan mengapung selama tiga atau empat jam dalam lambung tanpa dipengaruhi oleh laju pengosongan lambung karena densitasnya lebih rendah dari kandungan gastri.

*Floating system* dapat diklasifikasikan menjadi dua kelompok yaitu:

a. *Non effervescent system*

Pada *Non effervescent system* biasanya menggunakan matriks yang memiliki daya mengembang tinggi seperti selulosa, jenis hidrokoloid, polisakarida dan polimer seperti polikarbonat, poliakrilat, polimetakrilat, dan polistiren. Salah satu cara formulasi bentuk sediaan *floating* yaitu dengan mencampur zat aktif dengan hidrokoloid gel. Hidrokoloid akan mengembang ketika kontak dengan cairan lambung setelah pemberian oral, tinggal dalam bentuk utuh dan *bulk density*nya lebih kecil dari kesatuan lapisan luar gel. Struktur gel bertindak sebagai reservoir untuk obat yang akan dilepaskan perlahan dan dikontrol oleh difusi melalui gel.

b. *Effervescent system*

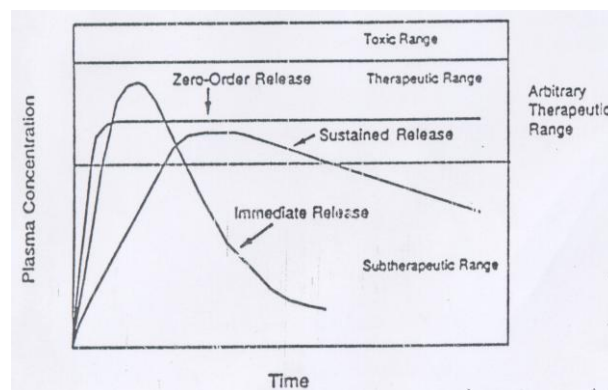
Sistem penghantaran mengapung ini dipersiapkan dengan polimer yang dapat mengembang seperti methocel, polisakarida, *chitosan* dan komponen *effervescent* (misal; natrium bikarbonat, dan asam sitrat atau tartrat). Matriks ketika kontak dengan cairan lambung akan membentuk gel, dengan adanya gas yang dihasilkan dari *system effervescent*, maka gas akan terperangkap dalam *gelyfieldhydrocolloid*, akibatnya tablet akan mengapung, meningkatkan pergerakan sediaan, sehingga akan mempertahankan daya mengapungnya (Sulaiman, 2007)

## **2. Sediaan Lepas Lambat**

Sediaan lepas lambat merupakan bentuk sediaan yang dirancang untuk melepaskan obatnya ke dalam tubuh secara perlahan-lahan atau bertahap supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang aksi obat (Lordi, 1994; Ansel, dkk, 2005).

Untuk beberapa keadaan penyakit, bentuk sediaan obat yang ideal adalah mampu memberikan konsentrasi obat pada tempat aksi dicapai secara cepat dan kemudian secara konstan dipertahankan selama waktu pengobatan yang diinginkan. Pemberian obat dalam dosis yang cukup dan frekuensi yang benar maka konsentrasi obat terapeutik *steady state* di plasma dapat dicapai secara cepat dan dipertahankan dengan pemberian berulang dengan bentuk sediaan konvensional peroral. Namun terdapat sejumlah keterbatasan dari bentuk sediaan konvensional peroral (Collett & Moreton, 2002).

Adapun keterbatasan bentuk sediaan konvensional peroral adalah: melepaskan secara cepat seluruh kandungan dosis setelah diberikan, konsentrasi obat dalam plasma dan di tempat aksi mengalami fluktuasi sehingga tidak mungkin untuk mempertahankan konsentrasi terapeutik secara konstan di tempat aksi selama waktu pengobatan, fluktuasi konsentrasi obat dapat menimbulkan overdosis atau underdosis jika nilai  $C_{max}$  dan  $C_{min}$  melewati jendela terapeutik obat. Untuk obat dengan  $t_{1/2}$  pendek membutuhkan frekuensi pemberian lebih sering untuk mempertahankan konsentrasi obat dalam jendela terapeutik, dan frekuensi pemberian obat yang lebih sering dapat menyebabkan pasien lupa sehingga dapat menyebabkan kegagalan terapi (Collett & Moreton, 2002).



**Gambar 1. Profil kadar obat vs waktu yang menunjukkan perbedaan antara pelepasan terkontrol orde nol (*zero-order release*), pelepasan lambat orde satu (*sustained release*) dan pelepasan dari sediaan tablet atau kapsul konvensional (*immediate release*) (Collett & Moreton, 2002)**

Gambar 1 menunjukkan perbandingan profil kadar obat di dalam darah yang diperoleh dari pemberian bentuk sediaan konvensional, terkontrol (*controlled-release*), lepas lambat (*sustained-release*). Tablet konvensional atau kapsul hanya memberikan kadar puncak tunggal dan sementara (*transient*). Efek farmakologi kelihatan sepanjang jumlah obat dalam interval terapeutik. Masalah



muncul ketika konsentrasi puncak dibawah atau diatas interval terapetik, khususnya untuk obat dengan jendela terapetik sempit. Pelepasan orde satu yang lambat yang dihasilkan oleh sediaan lepas lambat dicapai dengan memperlambat pelepasan dari bentuk sediaan obat. Pada beberapa kasus, hal ini dapat diperoleh melalui proses pelepasan yang kontinyu (Jantzen & Robinson, 1996).

Keuntungan bentuk sediaan lepas lambat dibandingkan bentuk sediaan konvensional adalah sebagai berikut (Ansel *et al*, 1999):

- a. Mengurangi fluktuasi kadar obat dalam darah.
- b. Mengurangi frekuensi pemberian.
- c. Meningkatkan kepuasan dan kenyamanan pasien.
- d. Mengurangi efek samping yang merugikan.
- e. Mengurangi biaya pemeliharaan kesehatan.

Sedangkan kelemahan sediaan lepas lambat diantaranya adalah (Ballard, 1978):

- a. Biaya produksi lebih mahal dibanding sediaan konvensional.
- b. Adanya *dose dumping* yaitu sejumlah besar obat dari sediaan obat dapat lepas secara cepat.
- c. Sering mempunyai korelasi *in vitro* – *in vivo* yang jelek.
- d. Mengurangi fleksibilitas pemberian dosis.
- e. Efektifitas pelepasan obat dipengaruhi dan dibatasi oleh lama tinggal di saluran cerna.

- f. Jika penderita mendapat reaksi samping obat atau secara tiba-tiba mengalami keracunan maka untuk menghentikan obat dari sistem tubuh akan lebih sulit dibanding sediaan konvensional
- g. Tidak dapat digunakan untuk obat yang memiliki dosis besar (500 mg).

Beberapa sifat fisika kimia yang berpengaruh dalam pembuatan sediaan lepas lambat (Lee dan Robinson, 1978):

a. Dosis

Produk oral yang mempunyai dosis lebih besar dari 0,6 gram sangat sulit untuk sediaan lepas lambat karena dengan dosis yang lebih besar akan dihasilkan volume sediaan yang besar yang tidak dapat diterima sebagai produk oral.

b. Kelarutan

Obat dengan kelarutan dalam air yang rendah atau tinggi, tidak cocok untuk sediaan lepas lambat. Batas terendah untuk kelarutan pada sediaan lepas lambat ini adalah 0,1 mg/ml. Obat yang kelarutannya tergantung pH, fisiologis, akan menimbulkan masalah yang lain karena variasi pH pada saluran cerna (GIT) yang dapat mempengaruhi kecepatan disolusi.

c. Koefisien partisi

Obat yang mudah larut dalam air kemungkinan tidak mampu menembus membran biologis sehingga obat tidak sampai ke tahap aksi. Sebaliknya untuk obat tidak mencapai sel target. Kedua kasus di atas tidak diinginkan untuk sediaan lepas lambat.

d. Stabilitas obat

Bahan aktif yang tidak stabil terhadap lingkungan yang bervariasi di sepanjang saluran cerna (enzim, variasi pH, flora usus) tidak dapat diformulasikan menjadi sediaan lepas lambat.

e. Ukuran molekul

Molekul obat yang besar menunjukkan koefisien difusi yang kecil dan kemungkinan sulit dibuat sediaan lepas lambat.

Beberapa sifat biologis yang perlu diperhatikan dalam pembuatan sediaan lepas lambat (Lee dan Robinson, 1978):

a. Absorpsi

Obat yang lambat diabsorpsi atau memiliki kecepatan absorpsi yang bervariasi sulit untuk dibuat sediaan lepas lambat.

b. Volume Distribusi

Obat dengan volume distribusi yang tinggi dapat mempengaruhi kecepatan eliminasinya sehingga obat tersebut tidak cocok untuk sediaan lepas lambat.

c. Durasi

Obat dengan waktu paro pendek dan dosis besar tidak cocok untuk sediaan lepas lambat. Obat dengan waktu paro yang panjang dengan sendirinya akan dapat mempertahankan kadar obat pada indeks terapetiknya sehingga tidak perlu dibuat sediaan lepas lambat.

d. Indeks terapeutik

Obat dengan indeks terapeutik yang sempit memerlukan kontrol yang teliti terhadap kadar obat yang dilepaskan dalam darah. Sediaan lepas lambat berperan dalam mengontrol pelepasan obat agar tetap dalam indeks terapetiknya.

e. Metabolisme

Sediaan lepas lambat dapat digunakan pada obat yang metabolisme secara luas asalkan kecepatan metabolismenya tidak terlalu tinggi.

### 3. Formulasi Sediaan Lepas Lambat

Tujuan formulasi sediaan lepas lambat adalah melepaskan obat secara cepat untuk dosis awalnya kemudian diikuti oleh pelepasan lambat dari dosis berikutnya (Tjandrawinata, 2002). Untuk formulasi sediaan lepas lambat digunakan suatu *barrier* kimia atau fisika untuk mendapatkan pelepasan yang lambat dari dosis *maintenance*, diantaranya adalah dengan penyalutan, matrik lemak atau plastik, mikroenkapsulasi, ikatan kimia dengan resin penukar ion, dan sistem pompa osmotik (Collett & Moreton, 2002).

Teknologi yang sering digunakan dalam formulasi tablet lepas lambat menurut Simon (2001) adalah:

a. Sistem matriks

Sistem matriks merupakan sistem yang paling sederhana dan sering digunakan dalam pembuatan tablet lepas lambat. Bahan aktif didispersikan secara homogen di dalam pembawa. Bahan pembawa yang sering digunakan dapat digolongkan menjadi bahan pembawa tidak larut air bersifat lilin/*wax* dan hidrofilik pembuatan gel. Campuran tersebut kemudian dicetak menjadi tablet.

b. Penyalutan

Teknologi penyalutan sering digunakan pada bahan aktif berbentuk serbuk, pellet mengandung bahan aktif atau tablet. Lapisan penyalutan ini berfungsi mengendalikan ketersediaan bahan aktif dalam bentuk larutan.

Penyalutan serbuk bahan aktif dapat dilakukan dengan metode mikroenkapsulasi, antara lain menggunakan teknik koaservasi atau (pemisahan fase) dengan polimer larut air atau teknik polimerisasi pada antar permukaan antara larutan bahan aktif dalam pelarut organik dan larutan monomer dalam pelarut air.

c. Pompa osmotis

Penyalut tablet yang mengandung bahan aktif dengan membran semipermeabel. Membran ini dapat dilalui hanya oleh molekul-molekul air tetapi tidak oleh bahan aktif terlarut. Membran tersebut dilubangi dengan Bor laser. Melalui lubang inilah larutan bahan aktif didorong keluar dari tablet bersalut oleh tekanan osmosa yang berasal dari bahan aktif osmosis.

#### **4. Bahan Tambahan Dalam Tablet**

a. Bahan Pengisi (*filler*)

Bahan pengisi ditambahkan dalam tablet berfungsi untuk menambah berat tablet dan memperbaiki daya kohesi sehingga dapat dikempa langsung atau untuk memacu aliran (Banker dan Anderson, 1986).

Bahan pengisi yang sering digunakan antara lain laktosa, pati dan selulosa mikrokristal (Anonim, 1995).

b. Bahan pengikat (*binder*)

Bahan pengikat adalah bahan yang mempunyai sifat adesif yang digunakan untuk mengikat serbuk-serbuk menjadi granul selanjutnya bila dikempa akan menghasilkan tablet kompak. Zat pengikat dapat ditambahkan dalam bentuk larutan (Anonim, 1995).

Bahan pengikat sebaiknya digunakan sedikit mungkin karena apabila terlalu berlebihan menjadi penabletan yang keras sehingga tidak mudah hancur dan waktu pengempakkannya membutuhkan tenaga yang lebih. Bahan pengikat yang biasa digunakan yaitu gula, jenis pati, gelatin turunan selulosa, gom arab dan tragakan (Voigt, 1984).

c. Bahan penghancur (*disintergrant*)

Bahan penghancur dimaksudkan untuk menarik air masuk dalam tablet sehingga memudahkan hancurnya tablet dalam medium cair sehingga dapat pecah menjadi granul atau partikel penyusunnya (Banker dan Anderson, 1986).

Kerja bahan penghancur adalah melawan kerja bahan pengikat dan kekuatan fisik tablet sebagai akibat tekanan mekanik pada proses pengempaan. Makin kuat kerja bahan pengikat maka diperlukan bahan penghancur yang lebih efektif. Bahan penghancurnya yang umum digunakan adalah amilum, alginat dan selulosa (Voigt, 1984).

d. Bahan Pelicin

Bahan pengatur aliran (*glidant*) berfungsi memperbaiki sifat alir massa atau granul yang akan di tablet dan mengurangi penyimpangan massa sehingga meningkatkan ketepatan dosis dari tablet. Bahan pelicin (*lubricant*) berfungsi memudahkan mendorong tablet ke atas keluar cetakan melalui pengurangan gesekan antara dinding dalam lubang ruang cetak dengan permukaan sisi tablet. Bahan pemisah bentuk (*anti adherent*) berfungsi mengurangi lekatnya massa tablet pada dinding ruang cetak dan permukaan *punch* serta menghasilkan kilap pencetakan pada tablet (Voigt, 1984).

## 5. Matrik

Suatu matriks dapat digambarkan sebagai pembawa padat inert yang di dalamnya obat tersuspensi (tercampur) secara merata. Matriks digolongkan menjadi 3 karakter (Lachman, dkk, 1994) yaitu:

### a. Matriks tidak larut, inert

Polimer inert yang tidak larut seperti polietilen, polivinil klorida dan kopolimer akrilat, etilselulosa telah digunakan sebagai dasar untuk banyak formulasi di pasaran. Tablet yang dibuat dari bahan-bahan ini didesain untuk dimakan dan tidak pecah dalam saluran cerna.

### b. Matriks tidak larut, terkikis

Matriks jenis ini mengontrol pelepasan obat melalui difusi pori dan erosi. Bahan-bahan yang termasuk dalam golongan ini adalah asam stearat, stearil alkohol, malam carnauba dan polietilen glikol.

### c. Matriks Hidrofilik

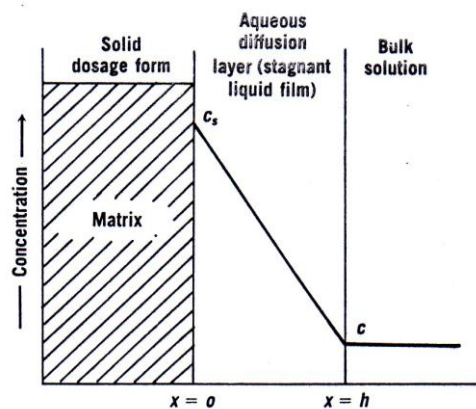
Sistem ini mampu mengembang dan diikuti oleh erosi dari bentuk gel sehingga obat dapat terdisolusi dalam media air. Matriks hidrofilik diantaranya adalah metil selulosa, Hidroksietil selulosa, Hidroksipropil metilselulosa, Natrium karboksimetilselulosa, Natrium alginat, Xanthan gum dan carbopol. Bila bahan-bahan tersebut kontak dengan air, maka akan terbentuk lapisan matriks terhidrasi. Lapisan ini bagian luarnya akan mengalami erosi sehingga menjadi terlarut.

Keuntungan sistem matriks hidrofilik adalah sederhana, relative murah dan aman, mampu memuat dosis dalam jumlah yang besar, mengurangi kemungkinan

terbentuknya “ghost matrices” karena dapat mengalami erosi, dan mudah diproduksi (Collett & Moreton, 2002).

**6. Disolusi**

Disolusi atau pelarutan didefinisikan sebagai proses melarutnya suatu obat dari sediaan padat dalam medium tertentu (Wagner, 1971). Disolusi diartikan sebagai hilangnya kohesi suatu padatan karena aksi dari cairan yang menghasilkan suatu dispersi homogen bentuk ion (dispersi molekuler) sedangkan kecepatan pelarutan atau laju pelarutan adalah kecepatan melarutnya zat kimia atau senyawa obat ke dalam medium tertentu dari suatu padatan (Wagner, 1971; Martin *et al*, 1993). Proses disolusi obat dari suatu matriks ditunjukkan pada gambar 2.



**Gambar 2. Disolusi obat dari suatu padatan matriks (Martin, *et al*, 1993).**

Secara keseluruhan kecepatan disolusi dapat digambarkan oleh persamaan Noyes-Whitney yang mirip dengan hukum difusi Fick (Shargel, *et al*, 1985).

Hukum difusi Fick secara matematik dinyatakan sebagai berikut:

$$\frac{dW}{dt} = - D S \frac{dC}{dX} \text{ atau } \dots\dots\dots(1)$$

$$J = - D \frac{dC}{dX} \dots\dots\dots(2)$$



Keterangan :

J = fluks atau jumlah obat yang larut per satuan waktu melalui satu satuan luas permukaan dengan arah tegak lurus ( $\text{mg}\cdot\text{cm}^{-2}\text{ det}^{-1}$ )

D = tetapan kecepatan difusi ( $\text{cm}^{-2}\text{ det}^{-1}$ )

$dC/Dx$  = gradien konsentrasi

Apabila tebal lapisan jenuh =  $h$ , maka jarak yang ditempuh oleh obat untuk berdifusi mencapai pelarut  $dX = h$ . perubahan konsentrasi  $dC$  = perubahan kadar obat pada lapisan jenuh  $C_s$ , dan kadar obat yang terlarut dalam pelarut adalah  $C$ .

Substitusinya ke dalam persamaan Fick akan memberikan persamaan:

$$dW/dt = \frac{-DS}{h} (C_s - C) \dots\dots\dots(3)$$

$$\frac{dC}{dt} = \frac{-DS}{Vh} (C_s - C) \dots\dots\dots(4)$$

Jika  $k' = D/h$ , maka persamaan ini identik dengan persamaan Noyes-Whitney (Parrott, 1971) yang secara matematik diungkapkan sebagai berikut:

$$\frac{dW}{dt} = -k' S (C_s - C) \dots\dots\dots(5)$$

$dW/dt$  = kecepatan disolusi,  $k'$  = tetapan kecepatan disolusi,  $S$ = luas permukaan total efektif partikel,  $C_s$  = konsentrasi obat pada lapisan jenuh, dan  $C$  = konsentrasi obat dalam pelarut (Parrott, 1971). Pada kondisi *sink* jika  $C_s$  jauh lebih besar dari  $C$ , maka kecepatan pelarutannya menjadi:

$$\frac{dW}{dt} = -k' S C_s \dots\dots\dots(6)$$

Laju pelepasan obat dari matriks seketika (sesaat) pada waktu  $t$  didapat adalah sebagai berikut:

$$\frac{dQ}{dt} = \frac{1}{2} \left[ \frac{D(2A - C_s)C_s}{t} \right]^{1/2} \dots\dots\dots (7)$$

biasanya  $A \gg C_s$ , maka persamaan (7) menjadi:

$$Q = (2ADC_s t)^{1/2} \dots\dots\dots (8)$$

Persamaan (8), untuk pelepasan suatu obat dari sistem pemberian tipe matriks polimer homogen, menunjukkan bahwa jumlah obat yang terlepas adalah sebanding dengan akar kuadrat A (jumlah obat total dalam satuan volume matriks); D, koefisien difusi obat dalam matriks;  $C_s$ , kelarutan obat dalam matriks polimer; dan t adalah waktu (Martin, *et al*, 1993).

Dengan penyederhanaan, persamaan (8) menjadi:

$$Q = k \cdot t^{1/2} \dots\dots\dots (9)$$

k adalah tetapan, jika pelepasan obat mengikuti orde nol maka jumlah obat yang dilepaskan terhadap akar waktu memberikan hubungan yang linear.

Higuchi memberikan persamaan pelepasan obat dalam tablet sistem matrik adalah sbb:

$$Q = DS \left( \frac{P}{\lambda} \right) (A - 0,5SP)^{1/2} \sqrt{t} \dots\dots\dots (10)$$

Q adalah jumlah obat yang dilepaskan per satuan luas ( $\text{cm}^2$ ) per satuan waktu t, S adalah kelarutan obat dalam  $\text{g/cm}^3$  dalam medium disolusi, A adalah jumlah obat dalam matrik tak larut, P adalah porositas matrik, D adalah koefisien difusi dan  $\lambda$  adalah faktor tortuositas.

Kecepatan difusi obat dalam melewati matriks ditentukan oleh koefisien difusi (D) dan harga D ditentukan oleh beberapa faktor menurut persamaan Stokes-Einstein sebagai berikut:

$$D = \frac{RT}{6\pi\eta rN} \dots\dots\dots (5)$$

D adalah koefisien difusi, R adalah konstanta gas molar, T adalah temperatur, r adalah radius molekul difusan, N adalah bilangan avogadro,  $\eta$  adalah viskositas. Dari persamaan diatas tampak bahwa hubungan antara viskositas dan koefisien difusi berbanding terbalik. Semakin banyak matriks yang ditambahkan viskositas semakin besar, akibatnya harga koefisien difusi semakin kecil. Hal ini berarti menurunnya koefisien difusi diikuti dengan penurunan kecepatan pelepasan obat (Higuchi, 1963).

Pengungkapan hasil disolusi dapat dilakukan dengan salah satu atau beberapa cara seperti tersebut dibawah ini:

- a. Waktu yang diperlukan oleh sejumlah zat aktif yang terlarut dalam medium disolusi. Misalnya  $t_{20}$  artinya waktu yang diperlukan agar 20% zat terlarut dalam medium
- b. Jumlah zat aktif yang terlarut dalam medium pada waktu tertentu. Misalnya  $C_{20}$  artinya jumlah zat yang terlarut dalam medium pada waktu  $t = 20$  menit
- c. *Dissolution efficiency* (DE)

Menurut Khan dan Hayer (1973) yang dimaksud *Dissolution efficiency* adalah luas daerah dibawah kurva disolusi dibagi luas persegi empat yang menunjukkan 100 % zat terlarut pada waktu tertentu. Penggunaan metode ini mempunyai beberapa keuntungan, antara lain dapat menggambarkan semua titik pada kurva kecepatan disolusi identik dengan pengungkapan data percobaan

secara *in vivo*. Nilai yang diperoleh tergantung pada bentuk kurva yang merupakan pengutaraan dari kinetika pelarutan suatu zat yang tepat.

Untuk menentukan mekanisme yang dominan dalam proses pelepasan obat, Ritger dan Peppas memberikan suatu persamaan sebagai berikut:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \dots\dots\dots(11)$$

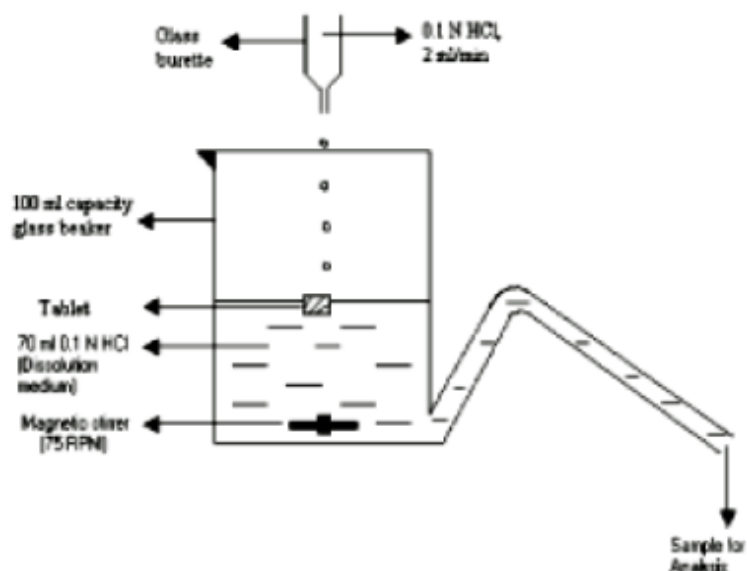
k dan n adalah konstanta yang tergantung dari karakteristik sistem obat-polimer. Eksponen difusi, n, tergantung dari geometri bentuk sediaan yang menentukan mekanisme fisik pelepasan obat. Dengan penentuan eksponen difusi (n) maka akan memberikan informasi tentang mekanisme fisik kontrol pelepasan obat dari bentuk sediaan (tabel 1). Untuk sistem yang menunjukkan *case transport* maka mekanisme yang dominan dalam pelepasan obat adalah akibat relaksasi gel yang mengembang. *Anomalous transport* terjadi akibat gabungan mekanisme difusi Fick dan relaksasi polimer (Lowman & Peppas, 1999).

**Tabel 1. Mekanisme Transport Obat dalam Hidrogel**

<b>Eksponen difusi (n)</b>	<b>Tipe transport</b>	<b>Time dependence</b>
0,5	Difusi Fick	$t^{1/2}$
$0,5 < n < 1$	<i>Anomalous transport</i>	$t^{n-1}$
1	<i>Case II transport</i>	<i>Time dependence</i>
$n > 1$	<i>Super case II transport</i>	$t^{n-1}$

Rancangan suatu sediaan obat tidak lepas dari masalah pengujian untuk mengetahui layak tidaknya sediaan tersebut dibuat. Salah satu yang dilakukan untuk bentuk sediaan padat adalah uji disolusi *in vitro*. Uji ini mengukur laju dan jumlah pelarutan obat dalam suatu medium berair dengan adanya satu atau lebih bahan yang terkandung dalam produk obat (Shargel and Yu, 1999)

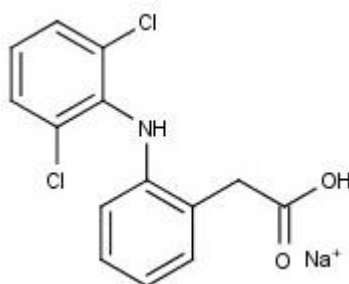
Disolusi yang dilakukan untuk evaluasi bentuk sediaan *floating system* berbeda dengan sediaan konvensional, baik dari segi alat maupun lamanya proses disolusi. Salah satu metode disolusi untuk sediaan floating yang sangat baik, seperti yang dipublikasikan Gohel *et al*, (2004). Dalam uji disolusi ini, digunakan gelas beker yang dimodifikasi dengan menambah suatu saluran tempat sampling yang menempel pada dasar gelas beker. Medium yang digunakan disesuaikan dengan keadaan dilambung baik pH, jumlah cairan maupun kecepatan motilitas lambung (Gohel *et al.*, 2004).



Gambar 3. Desain Alat Disolusi untuk *Floating* (Gohel *et al.*, 2004)

## 7. Pemerian Zat Aktif dan Matriks

### a. Natrium diklofenak



Gambar 4. Struktur Senyawa Natrium Diklofenak (Anonim, 2008)

Merupakan turunan asam fenil asetat (Siswandono dan Soekardjo, 1995) dan termasuk golongan obat non steroid yang terkuat anti radangnya dengan efek samping kurang keras dibandingkan dengan obat kuat lainnya (indometasin, piroxican) (Tan dan Rahardja, 2002). Mempunyai aktifitas antirematik, antiradang dan analgesik antipiretik, yang digunakan terutama untuk mengurangi rasa nyeri akibat peradangan berbagai keadaan rematik dan kelainan degeneratif pada sistem rangka (Siswandono dan Soekardjo, 1995).

Diklofenak diserap secara cepat dan sempurna dalam lambung, kadar plasma tertinggi dicapai 2 jam setelah pemberian awal, dengan waktu paro eliminasi 3-6 jam (Siswandono dan Soekardjo, 1995).

Efek analgetisnya dimulai setelah 1 jam, secara rectal dan intra muskular lebih cepat, masing-masing setelah 30 dan 15 menit. Persentase pengikatan proteinnya di atas 99%, ekskresinya melebihi kemih berlangsung untuk 60% sebagai metabolit dan 20% empedu dan tinja. Dosis oral 3 kali sehari 25-50 mg (Tan dan Rahardja, 2002).

Natrium diklofenak di absorpsi baik dan cepat dengan waktu paro eliminasi rata-rata 1,5 jam. Diklofenak masih satu golongan dengan indometasin yang memiliki waktu paro dalam plasma berkisar antara 3-11 jam alat paro kerja rata-rata 4-6 jam serta 15% utuh lewat urin (Mutschler, 1991). Natrium diklofenak adalah anti inflamasi non steroid yang digunakan begitu luas untuk mengobati reumatik, antritis, astoartritis dan spondilitis ankilaga (Kao dan Lin, 1991).

Absorpsi obat ini melalui saluran cerna berlangsung cepat dan lengkap 99% obat ini terikat protein plasma terutama albumin. Aspirin yang diberikan

bersamaan akan sedikit menggeser diklofenak dari ikatan protein plasma. Berbeda dengan fenil butazon, diklofenak hampir tidak mempengaruhi ikatan antikoagulan oral dan obat hipoglikemik oral dengan protein plasma. Efek samping yang lazim adalah mual, gastritis, eritema pada kulit dan sakit kepala. Sama seperti semua obat *Anti Inflamasi Non Steroid* (AINS). Pemakaian ini harus berhati-hati pada penderita tukak lambung. Pemakaian selama kehamilan tidak dianjurkan .

b. Carbopol 934

Menurut Koleng and McGinity (2006) nama lain carbomer adalah acritamer, acrylic acid polymer, carbopol, carboxyl polimer. Carbomer digunakan sebagian besar didalam cairan atau sediaan formulasi semi solid berkenaan dengan farmasi sebagai agen penuspensi atau agen penambah kekentalan.

Carbopol berbentuk serbuk halus putih, sedikit berbau khas, higroskopis, memiliki berat 1,76-2,08 g/cm<sup>3</sup> dan titik lebur pada 260°C selama 30 menit. Larut dalam air, etanol dan gliserin.

Carbomer bersifat stabil, higroskopik, penambahan temperature berlebihan dapat mengakibatkan kekentalan menurun sehingga mengurangi stabilitas. Carbopol 934 mempunyai viskositas 30.500-39.400 digunakan sebagai bahan pengental yang baik, viskositasnya tinggi.

c. Avicel PH-102

Avicel PH-102 berupa Kristal putih, tidak larut dalam air, tidak reaktif, free flowing dan kompressible. Avicel PH-102 memiliki kemampuan sebagai filler binder dan disintegrant dalam formula tablet terutama sangat berguna dalam memperbaiki kekerasan dan waktu hancur.

Avicel PH-102 merupakan produk aglomerasi dengan distribusi ukuran partikel yang besar dan menunjukkan sifat alir serta kompresibilitas yang baik. Ikatan yang terjadi antara partikelnya adalah ikatan hydrogen. Ikatan ini sangat berperan terhadap kekerasan dan kohesifitasnya. Pada pemberian tekanan kompresi partikelnya mengalami deformasi plastic, penambahan avicel PH-102 pada metode kempa langsung berkisar pada konsentrasi 10-20% (Bandelin, 1989).

d. Magnesium stearat

Magnesium stearat mengandung tidak kurang dari 6,5% dan tidak lebih dari 8,5% MgO dihitung terhadap zat yang dikeringkan. Pemerian serbuk halus, putih, licin, dan mudah melekat pada kulit, bau lemah khas. Kelarutan praktis tidak larut dalam air, dalam etanol (95%) P dan dalam eter P (Anonim 1979).

e. Talk

Talk adalah magnesium silica hidrat alam, kadang kadang mengandung sedikit aluminium silikat. Merupakan serbuk hablur sangat halus, putih atau putih kelabu, berkilat, mudah melekat pada kulit dan bebas dari butiran. Talk digunakan sebagai bahan pelicin (Anonim, 1995).

f. Natrium Bikarbonat

Natrium bikarbonat merupakan serbuk hablur putih, stabil diudara kering, tetapi lembab secara perlahan akan terurai. Kebasaan akan bertambah bila larutan didiamkan, digoyang kuat atau dipanaskan. Larut dalam air dan tidak larut dalam etanol (Anonim, 1995).



g. Asam Sitrat

Asam sitrat berupa hablur tidak berwarna atau serbuk putih, rasa sangat asam, agak higroskopis, merapuh dalam udara kering dan panas. Sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam etanol (95%) P; agak sukar larut dalam eter P (Anonim, 1995).

h. Aerosil

Silisium dioksida terdispersi tinggi (aerosil) memiliki permukaan spesifik yang tinggi dan tubuh sebagai bahan pengatur aliran yang menjadi keuntungan utamanya, dapat mengurangi lengketnya partikel satu sama lain, sehingga gesekan antar partikel sangat kurang. Aerosil mengikat lembab melalui gugusilanol (dapat menarik air 40% dari massanya) dan demikian sebagai serbuk masih dapat mempertahankan daya alirnya (Voigt, 1984).

i. PVP (Polivinil Piroolidon)

PVP adalah hasil polimerisasi 1-vinilpirolid-2-on. Dalam berbagai bentuk polimer dengan rumus molekul  $(C_6H_9NO)_n$ , bobot molekul berkisar antara 10.000 hingga 700.000. PVP merupakan serbuk putih atau putih kekuningan, berbau lemah atau tidak berbau, higroskopik, mudah larut dalam air, dalam etanol (95%)P dan dalam kloroform P, kelarutan tergantung dari bobot molekul rata-rata. Praktis tidak larut dalam eter P dan PVP digunakan sebagai bahan pengikat (Anonim, 1979).

## 8. Metode pembuatan tablet

Metode pembuatan tablet ada tiga, yaitu granulasi basah, granulasi kering, dan kempa langsung (Anonim, 1995).

a. Metode granulasi basah (*wet granulation*)

Metode granulasi adalah proses pembuatan tablet yang bertujuan untuk meningkatkan aliran serbuk dengan jalan membentuknya menjadi bulatan bulatan atau agregat dalam bentuk beraturan yang disebut granul. Pada metode granulasi basah granul dibentuk dengan jalan mengikat serbuk dengan suatu perekat sebagai pengganti pengompakan. Teknik ini membutuhkan larutan, suspensi, atau bubur yang mengandung pengikat yang biasanya ditambahkan kecampuran serbuk. Namun demikian, bahan pengikat itu dapat dimasukkan kering kedalam campuran serbuk dan cairan dapat ditambahkan sendiri (Lachman dkk., 1994). Metode ini merupakan metode terluas yang digunakan orang dalam memproduksi tablet kompresi karena terbukti dapat memperbaiki sifat alir dan kompresibilitas serbuk. Langkah langkah yang diajukan adalah menimbang dan mencampur bahan, pembuatan granulasi basah, mengayak adonan lembab menjadi granul, pengayakan kering, pencampuran bahan pelican dan pengempan tablet (Ansel, 1989).

b. Metode Granulasi Kering (*dry granulation*)

Metode ini khusus untuk bahan bahan yang tidak dapat diolah dengan metode granulasi basah karena kepekaannya terhadap air. Granul tidak dibentuk oleh pelembaban atau penambahan bahan pengikat kedalam campuran serbuk obat, tetapi dengan cara memadatkan massa yang jumlahnya besar dari campuran serbuk lalu memecahkannya dan menjadikan pecahan pecahan itu menjadi granul yang lebih kecil. Metode ini baik bahan aktif dan pengisi harus memiliki sifat kohesif supaya massa yang jumlahnya besar dapat terbentuk (Lachman dkk.,

1994).

c. Metode kempa langsung (*direct granulation*)

Metode kempa langsung dapat diartikan sebagai pembuatan tablet dari bahan-bahan yang berbentuk kristal atau serbuk tanpa mengubah karakter fisiknya. Setelah dicampur langsung ditablet dengan ukuran tertentu. Metode ini digunakan pada bahan-bahan (baik bahan obat maupun bahan tambahan) yang bersifat mudah mengalir dan memiliki kompaktibilitas yang baik dan memungkinkan untuk langsung ditablet dalam mesin tablet tanpa memerlukan proses granulasi. Pada umumnya tablet yang dapat dibuat dengan metode kempa langsung hanya sedikit, karena bahan yang mempunyai sifat tersebut tidak banyak. Cara kempa langsung ini sangat disukai karena banyak keuntungannya, yaitu secara ekonomis merupakan penghematan besar karena hanya menggunakan sedikit alat, energi dan waktu. Metode ini sangat sesuai untuk zat aktif yang tidak tahan panas dan kelembaban tinggi dan dapat menghindari kemungkinan terjadi perubahan zat aktif akibat pengkristalan kembali yang tidak terkendali selama proses pengeringan. Selain itu dapat menghindari zat aktif dari tumbukan mekanik yang berlebihan jika digunakan metode granulasi kering (Sheth dkk., 1980)

### **E. Landasan Teori**

Carbopol 934 merupakan turunan selulosa yang bersifat hidrofilik dan membentuk gel dalam air. Lapisan gel tersebut yang dapat menghalangi lepasnya obat dalam tablet lepas lambat. Pada penelitian sebelumnya penggunaan matriks HPMC K15M, HPMC K100M, Carbopol 934 maupun kombinasi menghasilkan

suatu tablet yang dapat mengapung (*floating*) kemudian mengembang (*swelling*) di dalam lambung setelah terjadi proses penetrasi air kedalam tablet yang selanjutnya matriks akan mengembang (Pare *et al.*, 2008). Bersamaan dengan pengembangan matriks, juga terjadi gas yang dihasilkan dari reaksi asam sitrat dan natrium bikarbonat yang akan membantu proses pengapungan tablet (Sulaiman, 2007). Semakin banyak jumlah carbopol maka gel yang terbentuk akan semakin besar dan mengembang sehingga sediaan akan semakin terapung dan semakin tinggi konsentrasi carbopol maka akan membentuk gel yang semakin viskos sehingga pelepasan obat di dalam lambung akan semakin dihambat.

Penggunaan matriks carbopol 934 diharapkan dapat memperoleh formula bentuk sediaan lepas lambat tablet *floating* natrium diklofenak ditinjau dari sifat fisik dan profil disolusi yang diperoleh.

## F. Hipotesis

1. Penggunaan carbopol 934 sebagai matriks dengan konsentrasi yang berbeda dapat berpengaruh terhadap sifat fisik tablet *floating*, semakin banyak konsentrasi carbopol 934 maka waktu *floating* suatu tablet akan semakin lama.
2. Penggunaan carbopol 934 sebagai matriks dengan konsentrasi yang berbeda dapat berpengaruh terhadap profil disolusi obat yang mengikuti orde nol, Kenaikan konsentrasi carbopol 934 akan menghambat kecepatan pelepasan obat.