

**PENGARUH KONSENTRASI KOMBINASI CARBOMER 940 DAN
NATRIUM *CARBOXYMETHYLCELLULOSE* SEBAGAI MATRIKS
TERHADAP SIFAT FISIK DAN PROFIL DISOLUSI TABLET *FLOATING*
NATRIUM DIKLOFENAK DENGAN METODE GRANULASI BASAH**

SKRIPSI



Oleh :

JUWITA

K 100 050 186

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2009**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Modifikasi sistem penghantaran obat dengan memperpanjang waktu tinggal di lambung sangat cocok untuk obat-obat yang diabsorpsi dengan baik di lambung, tidak stabil dan terdegradasi di dalam saluran intestinal/ kolon, kelarutan rendah pada pH tinggi, dapat diabsorpsi secara cepat di lambung, dan memiliki rentang absorpsi yang sempit (Gohel *et al.*, 2004).

Natrium diklofenak merupakan suatu senyawa anti inflamasi non steroid (AINS) dalam pengobatan nyeri akibat peradangan berbagai keadaan rematik dan kelainan *degenerative* pada sistem rangka (Siswandono dan Soekardjo, 1995). Waktu paruh eliminasi yang pendek sekitar 3 jam memungkinkan natrium diklofenak dibuat sediaan lepas lambat dengan system *floating*. Untuk mengurangi frekwensi pemberian dan meningkatkan kenyamanan pasien untuk mendapatkan efek yang diinginkan, dapat dilakukan dengan memberikan sediaan lepas lambat dan terkontrol yang bekerja dengan mengontrol pelepasan obat.

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 (Sulaiman, 2007).

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 penghalang berbentuk gel dipermukaan bagian luar. Bentuk ini diharapkan tetap dalam keadaan mengapung (selama 3 atau 4 jam) didalam lambung dan tidak akan terpengaruhi oleh pengosongan lambung karena mempunyai densitas yang lebih rendah dari pada kandungan *gastric*. Menurut Pare *et al* (2008) tablet *Amlodipine*, dengan *system floating* dapat dibuat menggunakan matriks yang bersifat hidrofilik seperti HPMC K4M, HPMC K15M dan carbomer 934.

Berdasarkan uraian diatas, dilakukan penelitian tentang pengaruh konsentrasi carbomer 940 yang dikombinasi dengan CMC Na 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.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang yang telah diuraikan maka dapat dirumuskan:

1. Bagaimanakah pengaruh konsentrasi kombinasi Carbomer 940 dan NaCMC sebagai matriks terhadap sifat fisik tablet *floating* Natrium diklofenak dengan metode granulasi basah?
2. Bagaimanakah pengaruh konsentrasi kombinasi Carbomer 940 dan NaCMC sebagai matriks terhadap profil disolusi tablet *floating* Natrium diklofenak dengan metode granulasi basah ?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah :

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi kombinasi Carbomer 940 dan NaCMC sebagai matriks terhadap sifat fisik tablet *floating* Natrium diklofenak dengan metode granulasi basah.
2. Mengetahui pengaruh konsentrasi kombinasi Carbomer 940 dan NaCMC 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. *Floating system*

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

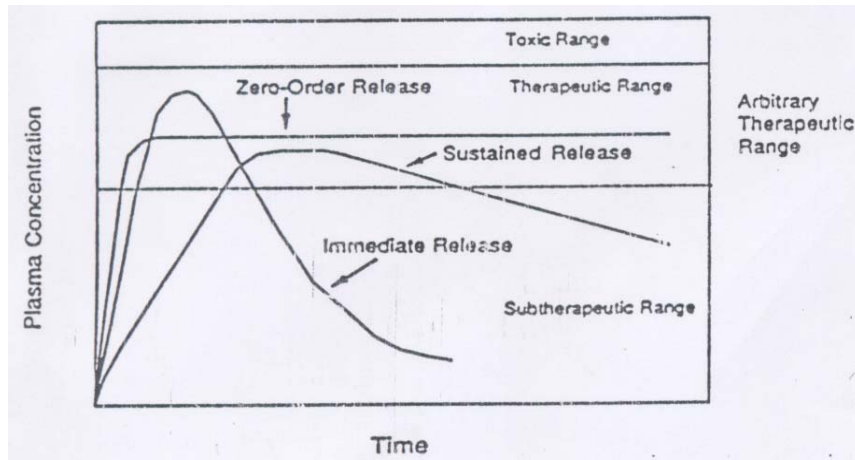
Sistem mengapung pada lambung berisi obat yang pelepasannya perlahan-lahan dari sediaan yang memiliki densitas yang rendah atau *floating drug delivery system* (FDDS). FDDS memiliki *bulk density* yang lebih rendah dari cairan lambung. FDDS tetap mengapung dalam lambung tanpa mempengaruhi kondisi lambung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

Bentuk *floating system* banyak didesain dengan menggunakan matriks-matriks hidrofilik karena mampu mempertahankan densitasnya secara rendah selagi polimer terhidrasi serat membangun suatu penghalang berbentuk gel dipermukaan bagian luar. Bentuk-bentuk ini diharapkan dalam keadaan mengapung didalam lambung dan tidak akan terpengaruhi oleh pengosongan lambung karena mempunyai densitas yang rendah daripada kandungan gastric (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. Tujuan utama dari sediaan lepas terkendali adalah untuk mencapai suatu efek terapeutik yang diperpanjang disamping memperkecil efek samping yang tidak diinginkan yang disebabkan oleh fluktuasi kadar obat dalam plasma. *Long-acting* menyatakan durasi kerja obat yang relatif lama tanpa menjelaskan durasi pelepasan bahan aktif dari bentuk sediaanannya (Sulaiman, 2007).

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 terapeutik, khususnya untuk obat dengan jendela terapeutik 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).



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*) (Collet & Moreton, 2002)

Sediaan lepas lambat mempunyai beberapa keuntungan dibanding bentuk sediaan konvensional, yaitu:

1. Mengurangi fluktuasi kadar obat dalam darah
2. Mengurangi frekuensi pemberian
3. Meningkatkan kepuasan dan kenyamanan pasien
4. Mengurangi efek samping yang merugikan
5. Mengurangi biaya pemeliharaan kesehatan (Ansel *et al*, 1999).

Sedangkan kerugian bentuk sediaan lepas lambat antara lain :

1. Biaya produksi lebih mahal dibanding sediaan konvensional
2. Adanya *dose dumping* yaitu sejumlah besar obat dari sediaan obat dapat lepas secara cepat
3. Sering mempunyai korelasi *in vitro* – *in vivo* yang jelek
4. Mengurangi fleksibilitas pemberian dosis

5. Efektifitas pelepasan obat dipengaruhi dan dibatasi oleh lama tinggal di saluran cerna
6. 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
7. Tidak dapat digunakan untuk obat yang memiliki dosis besar (500 mg) (Ballard, 1978).

Sifat fisikokimia dan biologis dari bahan obat yang akan diformulasikan sebagai tablet lepas lambat merupakan faktor yang perlu diperhatikan. Sifat-sifat fisikokimia ini akan mempengaruhi sifat fisikokimia tablet yang akan dihasilkan

1. Dosis

Produk yang digunakan peroral dengan dosis lebih besar dari 500 mg sangat sulit untuk dijadikan sediaan lepas lambat karena pada dosis yang besar akan dihasilkan volume sediaan yang terlalu besar yang tidak dapat diterima sebagai produk oral.

2. Kelarutan

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

3. Koefisien partisi

Obat yang mudah larut dalam air memungkinkan tidak mampu menembus membran biologis sehingga obat tidak sampai ke tempat aksi. Sebaliknya, untuk obat yang sangat lipofil akan terikat pada jaringan lemak sehingga obat tidak mencapai sasaran.

4. 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.

5. Ukuran partikel

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:

1. Absorpsi

Obat yang lambat diabsorpsi atau memiliki kecepatan absorpsi yang bervariasi sulit untuk dibuat sediaan lepas lambat. Batas terendah harga konstanta kecepatan absorpsi untuk sediaan oral adalah sekitar 0,25/jam dengan asumsi waktu transit gastrointestinal 10-12 jam.

2. Volume distribusi

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

3. Durasi

Obat dengan waktu paro yang pendek dan dosis yang besar tidak cocok untuk dijadikan sediaan lepas lambat sedang obat dengan waktu paro yang panjang dengan sendirinya akan mempertahankan kadar obat pada indeks terapetiknya sehingga tidak perlu dibuat sediaan lepas lambat. Bahan aktif berwaktu paruh biologis relatif pendek, misalnya 1 jam, mungkin sulit diformulasi menjadi sediaan lepas lambat karena ukurannya juga menjadi terlalu besar.

4. Indeks terapetik

Obat dengan indeks terapi yang kecil memerlukan kontrol yang teliti terhadap kadar obat yang dilepaskan dalam darah, karena itu sediaan lepas lambat dapat berperan dalam mengontrol pelepasan obat agar tetap dalam indeks terapetiknya.

3. Metode 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. 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 *and* Moreton, 2002).

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

1. 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.

2. 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.

3. 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. Matriks

Matriks obat dapat didefinisikan sebagai dispersi seragam obat dalam padatan yang kurang larut dalam cairan depot dibanding obatnya. Formulasi matriks dapat dikembangkan untuk mengontrol secara efektif kecepatan ketersediaan obat (Lachman, dkk., 1994). Sistem matriks merupakan sistem yang paling sederhana dan sering digunakan dalam pembuatan tablet lepas lambat (Simon, 2001).

Terdapat tiga golongan bahan penahan yang digunakan untuk memformulasikan tablet matriks:

1. Matriks tidak larut, inert

Polimer inert yang tidak larut seperti polietilen, polivinil klorida dan kopolimer akrilat, etil selulosa 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.

2. 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.

3. Matriks Hidrofilik

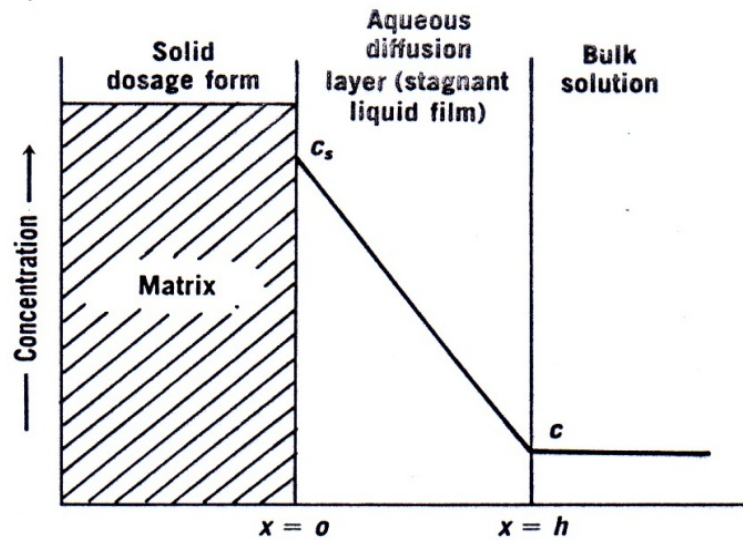
Sistem ini mampu mengembang dan diikuti oleh erosi dari bentuk gel sehingga obat dapat terdisolusi dalam media air. Matriks hidrofilik diantaranya adalah metil selulosa, hidroksietil selulosa, hidroksipropil metilselulosa, natrium karboksimetilselulosa, natrium alginat, xanthan gum dan carbopol. Bila 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 sebagai berikut: sederhana, relatif 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).

5. 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 dai cairan yang menghasilkan suatu disperse homogeny bentuk ion (disperse molekuler) sedangkab 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)

Higuchi (1963) mengusulkan suatu persamaan untuk menggambarkan kecepatan pelepasan obat yang terdispersi dalam suatu matriks yang padat dan inert.

$$M = (D_s \cdot C_a (\Sigma / \tau) (2 \cdot C_o - \Sigma \cdot C_a) t)^{1/2} \dots \dots \dots (1)$$

Keterangan :

M = Jumlah obat yang dilepaskan dari matriks

Σ = Porositas matriks

τ = Tortuositas matriks

C_a = Kelarutan obat dalam medium pelepasan

D_s = koefisien difusi dalam medium pelepasan

C_o = Jumlah total persen obat per unit dalam matriks

Persamaan (1) dapat ditulis lebih sederhana sebagai persamaan (2)

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

Dengan k adalah konstanta. Jika suatu plot dibuat antar M (jumlah total obat yang dilepaskan) versus akar waktu ($t^{1/2}$) maka hubungan yang linier akan diperoleh bila pelepasan obat dari matriks dikontrol oleh difusi dan mengikuti kinetika orde nol.

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:

$$\frac{M_t}{M_\infty} = kt^n \dots\dots\dots(3)$$

K dan n adalah konstanta yang tergantung dari karakteristik sistem obat polimer. Eksponen difusi, n, tergantung 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

Eksponen difusi	Tipe transport	Tipe dependence
0,5	Difusi fick	$t^{1/2}$
$0,5 < n < 1$	Anomalous transport	t^{n-1}
1	Case II transport	Time dependence
$n > 1$	Super case II transport	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 oleh Gohel *et al.*, 2004. Dalam uji disolusi ini, digunakan gelas beker yang dimodifikasi dengan menambah suatu saluran tempat sampling yang menempel pada dasar *bekerglass*. Medium yang digunakan disesuaikan dengan keadaan dilambung baik pH, jumlah cairan maupun kecepatan motilitas lambung (Sulaiman *et al.*, 2007).

6. Tablet

Tablet adalah sediaan padat yang mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan tambahan. Sebagian besar tablet dibuat dengan cara pengempaan dan merupakan sediaan yang paling banyak digunakan (Anonim, 1995).

Beberapa kriteria yang harus diperhatikan agar tablet mempunyai kualitas baik adalah:

1. Mempunyai kekerasan yang cukup dan tidak rapuh, sehingga kondisinya tetap baik selama fabrikasi, pengemasan dan pengangkutan sampai pada konsumen
2. Dapat melepaskan bahan obatnya sampai pada ketersediaan hayatinya.
3. Memenuhi persyaratan keseragaman bobot tablet dan kandungan obatnya.
4. Mempunyai penampilan yang menarik, baik pada bentuk, warna, maupun rasanya.

Tablet dapat berbeda beda dalam ukuran, bentuk, berat, kekerasan, ketebalan, daya hancurnya dan dalam aspek lainnya tergantung pada cara pemakaian tablet dan metode pembuatannya. Kebanyakan tablet digunakan pada pemberian oral dan kebanyakan dari tablet ini dibuat dengan penambahan zat warna, zat pemberi rasa, dan lapisan lapisan dalam berbagai jenis (Ansel *et al.*, 1989)

Tablet yang berkualitas baik harus memenuhi persyaratan dalam Farmakope Indonesia dan kepustakaan lain, syarat tersebut antara lain:

Pertama, tablet tidak mudah rapuh, dan mempunyai kekerasan antara 4-8 kg. Kekerasan tablet tidak mutlak bila tablet yang dihasilkan tidak mudah rapuh, baik selama fabrikasi, pengemasan, dan pengangkutan sampai konsumen. Kedua, mudah melepaskan zat aktifnya. Tablet yang baik adalah tablet yang selain mempunyai sifat fisis baik juga harus mempunyai kemampuan melepaskan zat aktifnya dengan mudah. Ketiga, keseragaman bobot tablet dan kandungan aktifnya memenuhi persyaratan. Keempat, mempunyai penampilan menyenangkan baik mengenai bentuk, warna dan rasa (Sheth *et al.*, 1980).

Bahan bahan yang akan dikempa menjadi tablet harus mempunyai sifat yang baik sehingga dapat menghasilkan tablet yang memenuhi persyaratan. Sifat bahan tersebut yaitu antara lain: mudah mengalir (*free flowing*), mudah kompak bila dikempa (kompresibel) serta tablet mudah lepas dari cetakan dan tidak ada bagian yang melekat pada cetakan sehingga permukaan tablet harus licin (Sheth *et al.*, 1980)

7. Bahan Pembantu Dalam Pembuatan Tablet

Bahan pembantu dalam pembuatan tablet oral berdasarkan fungsinya terbagi atas pengisi, pengikat, penghancur, dan pelicin.

1. Bahan Pengisi (*Diluent*)

Pengisi diperlukan bila dosis obat tidak cukup untuk membuat bulk dan untuk memperbaiki daya kohesi sehingga dapat dikempa langsung atau memacu aliran. Obat yang berdosis tinggi tidak memerlukan bahan pengisi. Bahan pengisi yang digunakan harus memenuhi kriteria yaitu non toksik yang dapat memenuhi peraturan-peraturan dari Negara tempat produk akan dipasarkan, tersedia dalam jumlah yang cukup di semua Negara tempat produk akan dipasarkan, tersedia dalam jumlah yang cukup di semua Negara tempat produk itu dibuat, harganya cukup murah, tidak saling berkontraindikasi, secara fisiologis harus inert/netral, stabil secara fisik dan kimia, baik dalam kombinasi dengan berbagai obat atau komponen tablet lain, bebas dari segala jenis mikroba, tidak mengganggu bioavailabilitas obat. Bahan pengisi sering digunakan adalah kalsium fosfat, laktosa, manitol, sorbitol, sukrose dan zat lain yang cocok.

2. Pengikat (*binders*)

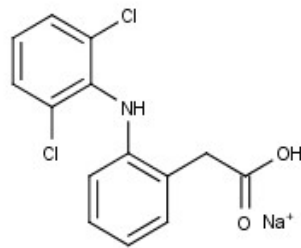
Zat ini ditambahkan dalam bentuk kering atau cairan selama granulasi basah untuk membentuk granula atau menaikkan kekompakan kohesi bagi tablet yang dicetak langsung. Contoh bahan pengikat adalah akasia dan tragakan, gelatin, kanji, polimer polimer alam yang telah dimodifikasi seperti alginat, derivat selulosa seperti CMC, polimer sintetik yaitu polivinil pirolidon (Voigt, 1984).

3. Pelicin (*lubricant*)

Pelicin digunakan untuk mengurangi gesekan antara dinding tablet dengan dinding die pada saat tablet dicetak keluar. Pelicin yang paling banyak digunakan adalah asam stearat, garam-garam stearat dan derivatnya seperti kalsium dan magnesium stearat dan talk.

8. Pemberian Bahan

a. Natrium Diklofenak



(Sim, 2008)

asam fenil asetat

(Siswandono and Soekardjo, 1995), golongan obat non steroid yang terkuat anti radangnya dengan efek samping kurang keras dibandingkan dengan obat kuat lainnya (indometasin, piroxikam) (Tan and Rahardja, 2002). Mempunyai aktifitas antirematik, antiradang dan analgesik antipiretik, yang digunakan terutama untuk mengurangi rasa nyeri akibat radang berbagai keadaan reumatik dan kelainan degeneratif pada sistem rangka (Siswandono and 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 *and* Soekardjo, 1995).

Efek analgetiknya 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 *and* 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).

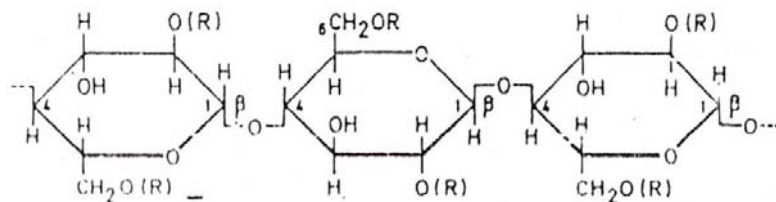
b. Carbomer 940

Carbomer 940 berwarna putih, serbuk halus, bersifat asam, higroskopik, dengan sedikit karakteristik bau. Carbomer dapat larut dalam air, di dalam etanol (95%) dan gliserin, dapat terdispersi di dalam air untuk membentuk larutan koloidal bersifat asam, sifat merekatnya rendah. Carbomer bersifat stabil, higroskopik, penambahan temperature dapat mengakibatkan kekentalan menurun sehingga menurunkan stabilitas (Rowe, *et al.*, 2006).

c. NaCMC

Natrium Karboksimetilselulosa adalah garam natrium dari polikarboksilmetil eter selulose, mengandung tidak kurang dari 6,5 % dan tidak lebih dari 9,5 %, natrium dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Merupakan serbuk atau granul, putih sampai krem; higroskopik. Mudah terdispersi dalam air membentuk larutan koloidal; tidak larut dalam etanol, dalam eter dan pelarut organik lain (Anonim, 1995).

Merupakan matriks hidrofilik dimana mekanisme pelepasan obatnya melalui erosi bentuk gel dan terdisolusi dalam media air serta melalui difusi melewati lapisan matriks terhidrasi (Collett & Moreton, 2002).



Gambar 4. Struktur Natrium Karboksimetilselulosa (Rowe, dkk., 2006)

d. 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

kompressibilitas yang baik. Ikatan yang terjadi antara partikelnya adalah ikatan hidrogen. 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% .

e. 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 (Anonim 1979).

f. Talk

Talk adalah magnesium silika 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).

g. *Acidum citricum*

Acidum citricum merupakan hablur bening, tidak berwarna atau serbuk hablur granul sampai halus, putih; tidak berbau atau praktis tidak berbau; rasa sangat asam. Bentuk hidrat mekar dalam udara kering, sangat mudah larut dalam air; mudah larut dalam *etanol (95%) P*; agak sukar larut dalam *eter P* (Anonim, 1995).

h. *Natrii subcarbonas*

Natrii subcarbonas merupakan serbuk halus, putih. Stabil di udara kering, tetapi dalam udara lembab secara perlahan-lahan terurai. Larutan

segar dalam air dingin, tanpa dikocok, bersifat basa terhadap lakmus.

Larut dalam air; tidak larut dalam *etanol (95%) P* (Anonim, 1995).

i. PVP (Polivinil Pirolidone)

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).

9. Metode Pembuatan Tablet

Metode pembuatan tablet ada tiga, yaitu granulasi basah, granulasi kering dan kempa langsung.

a. Granulasi Basah (*wet granulation*)

Pada granulasi basah, bahan yang akan dicetak dilembabkan dengan semacam cairan yaitu bahan pengikat, sampai terbentuk adonan yang siap dibuat granul. Langkah-langkah yang diperlukan dalam pembuatan tablet dengan metode ini adalah menimbang dan mencampur bahan, pembuatan granulasi basah, pengayakan adonan lembab menjadi granul, pengeringan, pengayakan kering, pencampuran bahan pelicin dan pembuatan tablet dengan kompresi (Ansel, 1989).

b. Granulasi Kering (*Dry granulation*)

Metode ini digunakan khususnya untuk bahan- bahan yang tidak dapat diolah dengan granulasi basah, karena kepekaan terhadap uap air dan bahan tidak tahan terhadap pengeringan suhu tinggi (Voigt, 1984)

Keuntungan dari metode granulasi kering adalah tidak diperlukan panas dan kelembapan dalam granulasi, pembuatan lebih cepat dan ekonomis (Ansel,1989).

c. Kempa Langsung (*Direct compaction*)

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 yang bersifat mudah mengalir dan memiliki kompaktibilitas yang baik dan memungkinkan untuk langsung ditablet dalam mesin tablet tanpa memerlukan proses granulasi. Cara kempa langsung ini sangat disukai karena banyak keuntungan, 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. (Sheth *et al.*, 1980).

10. Spektrofotometri UV dan tampak

Spektrofotometri merupakan studi yang mempelajari antaraksi energi cahaya dan materi. (Fessenden *and* Fessenden, 1997). Serapan cahaya oleh molekul dalam sinar tampak tergantung pada spektrum elektronik molekul. Penyerapan sejumlah energi menghasilkan elektron dari orbital tingkat dasar ke orbital yang berenergi lebih tinggi dalam keadaan tereksitasi. Sistem atau gugus yang bertanggung jawab pada penyerapan cahaya disebut kromofor. Analisis dengan spektroskopi sinar tampak selalu melibatkan pembacaan absorbansi radiasi elektromagnetik oleh molekul atau radiasi elektromagnetik yang diteruskan. Keduanya dikenal sebagai absorbansi (A) tanpa satuan dan transmitan dengan satuan persen (%T) (Mulja *and* Suharman, 1995).

Hukum Lambert-Beer menyatakan bahwa intensitas serapan yang diteruskan oleh larutan penyerapan berbanding lurus dengan tebal dan kadar larutan.

$$A = \epsilon \cdot b \cdot c \dots\dots\dots (4)$$

Dengan A adalah serapan, ϵ adalah absorbansi molar ($\text{L} \cdot \text{mol}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$), b adalah tebal larutan (cm), dan c adalah konsistensi ($\text{mol} \cdot \text{L}^{-1}$) (Skoog, 1985).

E. Landasan Teori

Matriks yang bersifat hidrofilik seperti HPMC, NaCMC, carbomer dapat digunakan pada tablet *floating*. Penelitian sebelumnya menggunakan matriks hidrofilik kombinasi HPMC K4M dan HPMC K15M dan carbopol 934P menghasilkan suatu tablet *Amlodipine* yang dapat mengapung (*floating*)

kemudian (*swelling*) di dalam lambung setelah terjadi proses penetrasi air kedalam tablet yang selanjutnya matriks akan mengembang (Pare *et al.*, 2008).

Carbomer 940 dan NaCMC merupakan matriks hidrofilik yang mampu mengembang (*swelling*) dan mengalami erosi ketika kontak dengan air, membentuk lapisan matriks terhidrasi dan mengalami erosi sehingga obat akan larut. Matriks NaCMC mempunyai daya ikat yang lemah terhadap zat aktif, sedangkan Carbomer adalah suatu polimer asam acrylic yang bersifat hidrofilik yang memiliki viskositas yang tinggi, stabil dan dapat membentuk gel dalam saluran cerna.

Kombinasi antara carbomer 940 dan NaCMC sebagai matriks diharapkan menghasilkan bentuk sediaan lepas lambat tablet *floating* natrium diklofenak yang baik ditinjau dari sifat fisik dan profil disolusi.

F. Hipotesis

1. Kombinasi Carbomer 940 dan NaCMC sebagai matriks tablet *floating* natrium diklofenak berpengaruh terhadap sifat fisik tablet (keseragaman bobot, kerapuhan, kekerasan) .
2. Kombinasi Carbomer 940 dan NaCMC sebagai matriks tablet *floating* natrium diklofenak dapat menghasilkan profil pelepasan obat mendekati orde nol.