

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

**SKRIPSI**



**Oleh :**

**NOVA INDAH SARI**

**K 100 050 190**

**FAKULTAS FARMASI  
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA  
SURAKARTA  
2009**

# **BAB I**

## **PENDAHULUAN**

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

Sediaan lepas lambat merupakan sediaan yang dirancang untuk melepaskan obat ke dalam tubuh secara perlahan-lahan atau bertahap supaya pelepasannya lebih lama dan memperpanjang aksi obat (Ansel, 1989). Sediaan lepas lambat mempunyai beberapa keuntungan dibanding dengan sediaan konvensional antara lain efek terapi lama, efek obat lebih seragam, efek samping dapat dikurangi dan mengurangi frekuensi pemberian obat dalam sehari.

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 dalam 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 mengembang 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 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 lambung. 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).

Dalam penelitian ini digunakan natrium diklofenak sebagai zat aktif yang merupakan salah satu obat anti reumatik yang potensial, analgetik, dan antiflogistik (Kao dan lin, 1991; Tan dan Raharja, 1978). Natrium diklofenak memiliki waktu paro 4-6 jam (Mutschler, 1991), kelarutannya dalam air 0,031 g/cm<sup>3</sup> yang menunjang untuk dibuat sediaan lepas lambat. Bahan matriks yang digunakan adalah *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC) dan carbomer salah satu hidrokoloid yang direkomendasikan untuk formulasi bentuk *floating*.

Menurut Pare *et al* (2008) penggunaan matriks HPMC K100M, HPMC K15M dan carbopol 934P, diperoleh hasil tablet *floating* dapat dibuat dengan matriks kombinasi HPMC dan Carbomer.

Berdasarkan uraian diatas, dilakukan penelitian tentang pengaruh konsentrasi HPMC dan carbomer 940 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**

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

### **C. Tujuan Penelitian**

1. Mengetahui pengaruh konsentrasi kombinasi HPMC dan carbomer 940 sebagai matriks terhadap sifat fisik tablet *floating* Natrium diklofenak dengan metode granulasi basah.
2. Mengetahui pengaruh konsentrasi kombinasi HPMC dan carbomer 940 sebagai matriks terhadap profil disolusi tablet *floating* Natrium diklofenak dengan metode granulasi basah.

## **D. Tinjauan Pustaka**

### **1. 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 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 dkk., 1980).

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 dkk., 1980).

## **2. Metode pembuatan tablet**

Metode pembuatan tablet ada tiga, yaitu granulasi basah, granulasi kering dan kempa langsung (Ansel, 1999).

### **a. Granulasi Basah (*wet granulation*)**

Metode ini digunakan untuk obat-obat yang tahan terhadap pemanasan dan tidak mudah terurai oleh air. Keuntungan dari metode ini antara lain menaikkan kohesifitas dan kompresibilitas serbuk sehingga

tablet yang akan dibuat dengan mengempa sejumlah granul pada tekanan kompresi tertentu diperoleh massa yang kompak dalam arti bentuk tablet bagus, keras dan tidak rapuh (Bandelin, 1989).

b. Granulasi Kering (*Dry granulation* )

Pada metode ini granul dibentuk oleh penambahan bahan pengikat kering kedalam campuran serbuk obat dengan cara memadatkan massa yang jumlahnya besar dari campuran serbuk, setelah itu memecahkannya menjadi pecahan-pecahan granul yang lebih kecil, penambahan bahan pelicin dan penghancur kemudian dicetak menjadi tablet (Ansel, 1999).

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 dkk., 1980).

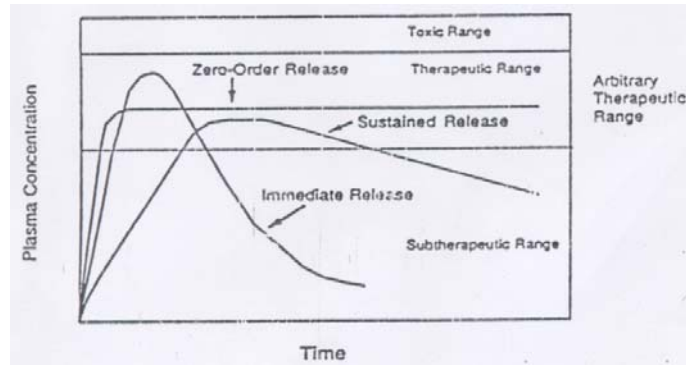
### 3. Sediaan lepas lambat

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 sediaannya (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*) (Jantzen & Robinson, 1996).**

Sediaan lepas lambat mempunyai beberapa keuntungan dibanding bentuk sediaan konvensional, yaitu (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 kerugian bentuk sediaan lepas lambat antara lain (Ballard, 1978):

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)

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 (Lee dan Robinson, 1978).

#### 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 (Lee dan Robinson, 1978):

#### 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.

## 4. *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 dari pada kandungan lambung (Sulaiman, 2007).

## **5. 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 dan 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 (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 semi permeabel. 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.

## **6. 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

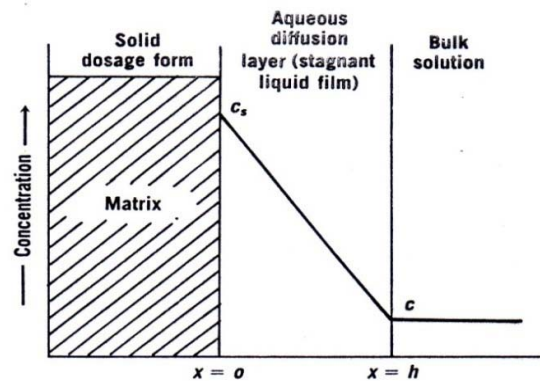
Sistem ini mampu mengembang dan diikuti oleh erosi dari bentuk gel sehingga obat dapat terdisolusi dalam media air. Pada saat komponen hidrofilik kontak dengan air, maka akan terbentuk lapisan matriks yang terhidrasi. Lapisan inilah yang akan mengontrol difusi air selanjutnya ke dalam matriks. Difusi obat melalui lapisan matriks terhidrasi mengontrol kecepatan pelepasan obat. Lapisan matriks terhidrasi akan mengalami erosi sehingga menjadi terlarut, kecepatan erosi tergantung dari sifat koloid. Matriks jenis ini diantaranya adalah metil selulosa, hidroksietil selulosa, hidroksipropil metilselulosa, natrium karboksimetilselulosa, natrium alginat, xanthan gum dan carbopol.

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).

## 7. Disolusi

Disolusi atau pelarutan didefinisikan sebagai proses melarutnya suatu obat dari sediaan padat dalam medium tertentu (Wagner, 1971). Disolusi obat dari suatu padatan matriks dapat dilihat pada gambar 2.





**Gambar 2. Disolusi obat dari suatu padatan matriks (Martin, dkk., 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

$\Sigma$  = Porositas matriks

$\tau$  = 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.

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).

Pengungkapan hasil disolusi dapat dilakukan dengan salah satu cara 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 pelepasan suatu zat yang tepat.

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

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

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 menentukan eksponen difusi (n) maka akan memberikan informasi tentang mekanisme fisik 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 and Peppas, 1999).

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

| <b>Eksponen difusi (n)</b> | <b>Tipe transport</b>          | <b><i>Tipe dependence</i></b> |
|----------------------------|--------------------------------|-------------------------------|
| 0,5                        | <i>Difusi fick</i>             | $t^{1/2}$                     |
| $0,5 < n < 1$              | <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 untuk 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 di lambung baik pH, jumlah cairan maupun kecepatan motilitas lambung (Sulaiman *et al.*, 2007).

## **8. Bahan Pembantu Dalam Pembuatan Tablet**

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

### **a. Bahan Pengisi ( *Diluent* )**

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

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

### **b. Pengikat ( *binders* )**

Zat ini ditambahkan dalam bentuk kering atau cairan selama granulasi basah untuk membentuk granul atau menaikkan kekompakan kohesi bagi tablet yang dicetak langsung. Contoh bahan pengikat adalah

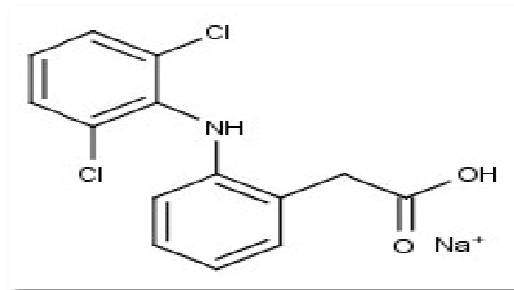
akasia dan tragakan, gelatin, kanji, polimer polimer alam yang telah dimodifikasi seperti alginate, derivate sellulosa seperti CMC, polimer sintetik yaitu polivinil pirolidon (Voigt, 1984).

c. Pelicin (*lubricant*)

Bahan pelicin berfungsi memudahkan mendorong tablet ke atas keluar cetakan melalui pengurangan gesekan antara dinding dalam ruang cetak dengan permukaan sisi tablet. Bahan pemisah bentuk (*anti adherent*) berfungsi mengurangi lekatnya mengurangi lekatnya massa tablet pada dinding ruang cetak dan permukaan *punch* serta menghasilkan kilap pencetakan pada tablet (Voigt, 1984).

## 1. Pemberian Bahan

a. Natrium diklofenak



**Gambar 3. Struktur senyawa Natrium Diklofenak (Ebel, 1992)**

Natrium diklofenak (gambar 3) merupakan turunan asam fenil asetat (Siswandono dan Soekardjo, 1995) dan termasuk golongan obat non steroid yang terkuat antiradanganya dengan efek samping kurang keras dibandingkan NSAID dengan efek kuat lainnya (indometasin, piroksikam)

(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).

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 waktu paro kerja rata-rata 4-6 jam serta 15% utuh lewat urin (Mutschler, 1991). Natrium diklofenak adalah anti inflamasi non steroid yang digunakan segitu luas untuk mengobati reumatik, antritis, osteoarthritis dan spondilitis ankilaga (Kao dan Lin, 1991).

Resorpsinya dari usus cepat dan lengkap, tetapi bioavailabilitasnya rata-rata 55% akibat *first pass effect* besar. Efek analgetiknya dimulai setelah 1 jam, secara rektal dan intramuskular lebih cepat, masing-masing setelah 30 dan 15 menit. Presentasi pengikatan proteinnya di atas 99%, eksresi melalui kemih berlangsung 60% sebagai metabolit dan 20% dengan empedu dan tinja (Tan dan Rahardja, 2002).

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. HPMC K15M (*Hydroxypropyl methylcellulose*)

*Hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC) merupakan matriks hidrofil yang dapat mengendalikan pelepasan obat dari tablet dengan metode difusi dan erosi kedalam suatu medium pelarut. HPMC juga merupakan polimer semi sintetik derivat selulosa yang dapat digunakan sebagai matriks sediaan lepas lambat. HPMC mampu membentuk lapisan hidrogel yang kental (viskositas yang tinggi) pada sekeliling sediaan setelah kontak dengan cairan pencernaan. Gel inilah yang berperan sebagai barier pelepasan zat aktif. Akibatnya, zat aktif menjadi terhambat dan durasi obat menjadi diperpanjang.

d. Avicel PH-102

Avicel PH-102 berupa kristal putih, tidak larut dalam air, tidak reaktif, *free flowing* dan *compressible*. 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% (Bandelin, 1989).

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 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).

g. PVP (*Polivinil Pirolidon*)

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 70.000. 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).

*h. 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).

*i. 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)

## **E. Landasan Teori**

Menurut Pare *et al* (2008) dalam penelitiannya menggunakan matriks HPMC K100M, HPMC K15M dan carbopol 934P, diperoleh hasil tablet *floating* dapat dibuat dengan matriks kombinasi HPMC dan Carbopol.

Bahan matriks yang digunakan adalah *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC) adalah turunan selulosa yang bersifat hidrofilik yang dapat mengendalikan pelepasan kandungan obat didalamnya kedalam medium pelarut. HPMC dapat membentuk lapisan hidrogel yang kental di sekeliling sediaan setelah kontak dengan cairan medium pelarut. Gel ini merupakan penghalang fisik

lepasnya obat dari matriks. Proses pelepasan obat dari matriks penghalang dapat terjadi dengan mekanisme erosi dan difusi.

Carbomer 940 adalah suatu polimer asam *acrylic* yang bersifat hidrofilik yang memiliki viskositas yang tinggi, stabil dan dapat membentuk gel dalam saluran cerna. Kedua matriks ini dapat membentuk gel yang berfungsi sebagai penghalang fisik pada pelepasan obat sehingga diharapkan penggunaan matriks *hydroxypropyl methylcellulose* (HPMC) dan carbomer 940 dapat memperoleh formula bentuk sediaan lepas lambat tablet *floating* natrium diklofenak yang baik ditinjau dari sifat fisik dan profil disolusinya.

#### **F. Hipotesis**

1. Kombinasi HPMC dan carbomer 940 sebagai matriks tablet *floating* natrium diklofenak berpengaruh terhadap sifat fisik tablet.
2. Kombinasi HPMC dan carbomer 940 sebagai matriks tablet *floating* natrium diklofenak dapat menghasilkan profil kinetika pelepasan obat orde nol.