

**OPTIMASI FORMULA TABLET *DISPERSIBLE* NATRIUM
DIKLOFENAK DENGAN BAHAN PENGHANCUR EXPLOTAB[®] DAN
BAHAN PELICIN PEG 6000**

SKRIPSI



Oleh :

TIAS FAYUKTIKA

K.100.050.065

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA**

2010

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Natrium diklofenak merupakan obat golongan analgetik antiradang atau biasa disebut Anti Inflamasi Non Steroid (AINS) yang digunakan untuk mencegah dan mengobati rematik. Absorpsi berlangsung cepat, sehingga efek yang ditimbulkan juga akan segera muncul. Obat ini efektif untuk menghilangkan rasa nyeri akibat rematik, memiliki efek samping yang relatif kecil dan penggunaan dosis yang tidak terlalu besar yaitu 50-150 mg (Wilman, 1987).

Natrium diklofenak dibuat dalam bentuk sediaan tablet *dispersible* dengan tujuan memudahkan pasien dalam penggunaan, khususnya bagi pediatri dan geriatri yang sukar menelan tablet secara utuh. Tablet *dispersible* mengandung satu macam zat aktif dan sedikitnya satu macam bahan penghancur yang bersifat *swellable* (mengembang dalam air). Keuntungan tablet *dispersible* yaitu onsetnya cepat sehingga dapat meningkatkan efektifitas obat karena tidak melalui proses disintegrasi (pecahnya tablet menjadi granul) dan deagregasi (pecahnya granul menjadi partikel) tetapi langsung terdisolusi dalam medium air sehingga dapat langsung diabsorpsi oleh pembuluh darah. Selain itu keuntungan tablet *dispersible* adalah mudah diminum dengan cara tablet terlebih dahulu dilarutkan kedalam air agar terdispersi dalam larutan (Sulaiman, 2007).

Tablet *dispersible* selain membutuhkan bahan aktif juga membutuhkan bahan tambahan seperti bahan penghancur (*disintegrant*) dan bahan pelicin. Salah satu *disintegrant* yang dapat digunakan adalah Explotab[®] yang termasuk dalam *superdisintegrant*. Explotab[®] memiliki kemampuan mengembang yang sangat tinggi sehingga dapat mempercepat proses pecahnya tablet *dispersible*. Semakin cepat pecahnya tablet *dispersible* maka akan semakin sedikit waktu yang dibutuhkan tablet untuk terdispersi. Konsentrasi Explotab[®] yang dibutuhkan dalam pembuatan tablet *dispersible* yaitu 2 – 8 % (Peck *et al*, 1989).

Tahapan penting dalam pembuatan tablet *dispersible* selain bahan penghancur adalah penambahan bahan pelicin. PEG 6000 merupakan bahan pelicin yang bisa digunakan dalam pembuatan tablet *dispersible*. Sifat PEG 6000 yaitu dapat meningkatkan kecepatan pelarutan obat pada konsentrasi 2-5% dan akan menurunkan disintegrasi dalam konsentrasi yang kecil yaitu < 2%. Dengan sifat yang meningkatkan kecepatan pelarutan obat, PEG 6000 dapat mempengaruhi hancurnya tablet *dispersible*, sehingga mudah terdispersi dalam medium air (Martin *et al*, 1993).

Berdasarkan penjelasan tersebut maka dilakukan penelitian optimasi formulasi tablet *dispersible* dengan metode *factorial design* untuk mengetahui pengaruh dari penggunaan Explotab[®] sebagai bahan penghancur dan PEG 6000 sebagai bahan pelicin. Dengan metode ini akan didapatkan persamaan matematis, interaksi dan area optimum melalui *contour plot super imposed*.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang masalah diatas, maka masalah penelitian ini dapat dirumuskan sebagai berikut :

1. Bagaimana pengaruh kombinasi Explotab[®] dan PEG 6000 terhadap sifat fisik tablet *dispersible* natrium diklofenak?
2. Pada proporsi berapa penggunaan Explotab[®] dan PEG 6000 dapat menghasilkan tablet *dispersible* natrium diklofenak dengan sifat fisik yang optimum?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk :

1. Mengetahui pengaruh kombinasi Explotab[®] dan PEG 6000 terhadap sifat fisik tablet *dispersible* natrium diklofenak.
2. Memperoleh formula tablet *dispersible* yang optimum dengan menggunakan Explotab[®] sebagai bahan penghancur dan PEG 6000 sebagai bahan pelicin.

D. Tinjauan Pustaka

1. Tinjauan tentang tablet *dispersible*

Tablet *dispersible* merupakan suatu tablet yang terdiri atas mikropartikel yang sedikitnya mengandung satu macam zat aktif dan satu macam bahan penghancur serta bahan yang bersifat *swellable* (mengembang jika bersentuhan dengan air), yang pada umumnya viskositas akan meningkat setelah tablet

terdispersi. Tablet dapat terdispersi dengan cepat di dalam air dan menghasilkan suatu dispersi yang stabil (Ventouras, 1988).

Tablet *dispersible* adalah tablet yang dapat terdisintegrasi secara cepat di dalam air, menghasilkan suatu dispersi yang stabil atau dapat terdispersi segera di dalam mulut dan dapat ditelan tanpa membutuhkan air. Tablet jenis ini ditujukan untuk orang yang sukar menelan tablet secara utuh (geriatri atau pediatri), penggunaannya dengan cara didispersikan ke dalam air terlebih dahulu kemudian diminum dalam bentuk larutan terdispersi. Salah satu kelebihan tablet *dispersible* adalah dapat memberikan onset yang lebih cepat dibandingkan tablet konvensional, karena tablet *dispersible* dapat segera terdisintegrasi sehingga mempercepat disolusi dan absorpsi. Sifat-sifat tablet *dispersible* seperti porositas, kekerasan, waktu disintegrasi dan peningkatan viskositas (kekentalan) setelah terjadi dispersi, merupakan kontrol kualitas yang harus dilakukan selama proses produksi sehingga menghasilkan tablet yang berkualitas (Sulaiman, 2007).

Tablet *dispersible* ini mengandung *superdisintegrant* yang berperan dalam proses terdispersi tablet di dalam air. *Superdisintegrant* yang terkandung di dalam tablet jika bersentuhan dengan air akan mengembang (*swelling*) yang dapat menyebabkan tablet pecah kemudian terdispersi merata. *Superdisintegrant* berperan dalam proses pecahnya suatu tablet *dispersible* dalam medium, ada beberapa macam mekanisme *superdisintegrant* yaitu:

a) Aksi kapiler (*Capillary action*)

Tablet yang merupakan hasil dari pengempaan granul, memiliki pori-pori kapiler. Pada saat tablet bersinggungan dengan medium air, maka air akan

berpenetrasi masuk kedalam pori-pori tablet. Akibatnya ikatan antar partikel menjadi lemah dan pada akhirnya tablet akan pecah.

b) Pengembangan (*Swelling*)

Beberapa jenis bahan penghancur bila terkena air akan mengembang. Tablet yang mempunyai struktur pori yang besar dan banyak, maka disintegrasinya akan lebih lama, karena bahan penghancur yang mengembang tidak cukup kuat untuk mendesak partikel yang lain. Sebaliknya tablet dengan porositas rendah akan lebih cepat hancur.

c) Ekspansi panas / panas pembasahan (*Heat of wetting*)

Bahan penghancur yang bersifat eksotermik ketika terkena air akan menghasilkan panas dan mengakibatkan ekspansi udara yang terperangkap ke dalam tablet pada waktu proses pengempaan, selanjutnya udara akan mendesak ke arah luar dan tablet akan hancur.

d) Netralisasi muatan listrik antar partikel (*Particle repulsive forces*)

Guyot-Hermann mencetuskan suatu teori bahwa tablet terdiri dari beberapa bahan yang merupakan suatu bahan kimia dan memiliki muatan. Apabila tablet terkena air muatan tersebut akan berubah, dan pada partikel yang mempunyai muatan yang sama akan saling tolak menolak, akibatnya tablet hancur.

e) Perubahan bentuk (*Deformation*)

Partikel yang mengalami penekanan pada proses pengempaan akan berubah bentuknya. Apabila tablet terkena air maka partikel yang membentuk

tablet akan kembali ke bentuk asalnya, maka partikel penyusun tablet akan berdesakan dan tablet akan hancur.

f) Pelepasan gas (*Release of gas*)

Karbon dioksida akan dilepaskan dari tablet yang mengandung karbonat/bikarbonat dan asam sitrat atau asam tartrat ketika tablet terkena air (mis. Tablet *effervescent*). Akibat adanya pelepasan gas maka tablet akan hancur.

g) Reaksi enzimatis (*Enzymatic reaction*)

Enzim yang terdapat didalam tubuh dapat berfungsi sebagai disintegrasi. Enzim akan memutus ikatan yang dibentuk bahan pengikat yang dapat mengakibatkan tablet segera hancur (Sulaiman, 2007).

2. Bahan Tambahan (*Eksipien*)

Proses pembuatan tablet selalu digunakan bahan-bahan pembantu atau bahan tambahan yang berfungsi meningkatkan sifat aliran (Voigt, 1984). Selain itu karena tidak ada satupun zat aktif yang dapat langsung dikempa menjadi tablet tanpa membutuhkan *eksipien* (Sulaiman, 2007). Zat tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai zat pengisi, zat penghancur, zat pengikat, dan zat pelicin.

a. Bahan Pengisi (*filler/diluent*)

Bahan pengisi ditambahkan dalam formula tablet untuk memperbesar volume tablet sehingga memungkinkan pencetakan dan peracikan jumlah obat yang sangat sedikit dan dengan bahan pengisi ini akan menjamin tablet memiliki ukuran dan massa yang dibutuhkan (0,1-0,8 g) (Voigt, 1984). Bahan pengisi biasanya ditambahkan sekitar 5-80% (d disesuaikan dengan jumlah zat aktif dan

bobot tablet yang diinginkan). Selain itu dapat memperbaiki kompresibilitas dan sifat alir bahan aktif yang sulit dikempa serta meningkatkan sifat alir.

Bahan pengisi yang baik memiliki kriteria:

- 1) Waktu alir dan kompaktibilitas baik.
- 2) Inert (tidak bereaksi dengan bahan obatnya).
- 3) Kompaktibel (dapat bercampur) dengan semua tipe bahan aktif.
- 4) Tidak ada perubahan fisika maupun kimia pada penyimpanan.
- 5) Tidak mempengaruhi bioavailabilitas zat aktifnya.
- 6) Mempunyai profil kekerasan yang baik setelah dikempa. (Sulaiman, 2007).

Rentang penimbangan untuk bahan ini dari 5 % sampai 60 % dari berat total tablet *dispersible* natrium diklofenak (Anonim, 2005).

b. Bahan Pengikat

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 pengempakannya membutuhkan tenaga yang lebih (Voigt, 1984). Rentang penimbangan untuk bahan ini dari 2 % sampai 10 % dari berat total tablet *dispersible* natrium diklofenak (Anonim, 2005).

c. Bahan Pelicin (*lubricant*)

Bahan pengatur aliran (*glidant*) berfungsi memperbaiki sifat alir massa atau granul yang akan ditablet 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 pelicin (*adherent*) berfungsi mengurangi lekatnya massa tablet pada dinding ruang cetak dan permukaan serta menghasilkan kilap pencetakan pada tablet (Voigt, 1984). Rentang penimbangan untuk bahan ini dari 0,5% sampai 7% dari berat total tablet *dispersible* natrium diklofenak (Anonim, 2005).

d. Bahan Penghancur

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).

Saat ini penggunaan *superdisintegrant* semakin meningkat. Hal ini karena bahan penghancur jenis *superdisintegrant* ini hanya dibutuhkan dalam konsentrasi yang kecil, daya disintegrannya sangat baik cukup efektif jika ditambahkan secara intragranular. Kekurangannya yaitu sangat higroskopis, sehingga tidak dapat digunakan untuk obat-obat yang sensitif terhadap kelembaban. Daya mengembang *superdisintegrant* sangat tinggi dan cepat sehingga mampu mendesak ke arah luar secara cepat yang akan menyebabkan tablet dapat segera hancur (Sulaiman, 2007). Rentang penimbangan untuk bahan ini dari 1% sampai 15% dari berat total tablet *dispersible* natrium diklofenak (Anonim, 2005)

e. Bahan Pemanis

Bahan pemanis yang sering digunakan untuk menutupi rasa pahit atau rasa yang tidak menyenangkan dari obat yaitu sakarida, aspartam, cyclamate, dextrate, sugar, sorbitol, sukrosa dan bahan pemanis lain yang cocok. Rentang penimbangan bahan ini dari 1% sampai 4% dari berat total tablet *dispersible* natrium diklofenak (Anonim, 2005).

3. Metode Pembuatan Tablet *Dispersible*

Metode pembuatan tablet dapat dilakukan sebagai berikut, yaitu: metode granulasi basah, metode granulasi kering, cetak langsung.

a. Metode Granulasi Basah (*wet granulation*)

Metode granulasi basah merupakan metode terluas yang digunakan dalam produksi tablet kompresi. Langkah-langkah yang diperlukan dalam pembuatan tablet dengan metode granulasi basah dapat dibagi sebagai berikut: penimbangan dan pencampuran bahan-bahan, pembuatan granulasi basah dengan penambahan bahan pengikat, pengayaan adonan lembab menjadi granul, pengeringan, pembuatan tablet (Ansel *et al*, 1995).

b. Metode Granulasi Kering (*dry granulation*)

Pada massa granulasi kering granul dibentuk oleh pelembaban atau penambahan bahan pengikat ke dalam campuran serbuk obat tetapi dengan cara memadatkan massa yang jumlahnya besar dari campuran serbuk, dan setelah itu memecahkannya menjadi pecahan-pecahan kedalam granul yang lebih kecil kemudian dicetak menjadi tablet (Ansel, 1995).

c. Metode Cetak Langsung (*direct compression*)

Metode cetak langsung digunakan untuk bahan yang mempunyai sifat mudah mengalir sebagaimana sifat kohesifnya yang memungkinkan langsung untuk dikompresi dalam mesin tablet tanpa memerlukan granulasi. Bahan-bahan yang dipakai menggunakan pengenceran yang dikeringkan dengan penyemprotan sehingga didapat kualitas yang tinggi. Kekurangan cetak langsung adalah mudah retak dan kurang sempurna. Tekanan yang terlalu besar pada pengepakan dapat menyebabkan *capping* akibatnya tablet akan pecah di bagian tepi (Ansel, 1995).

Tablet *dispersible* biasanya terdiri atas zat-zat yang memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang cukup baik, sehingga lebih cocok bila digunakan metode kempa langsung. Alasan digunakannya metode kempa langsung dalam produksi tablet :

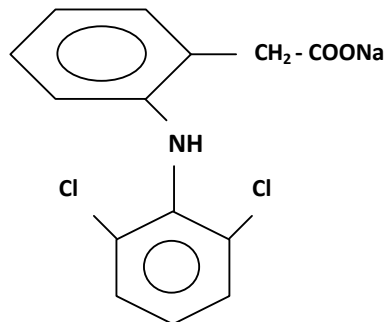
- a) Tersedianya bahan untuk kempa langsung yang mempunyai kompresibilitas dan fluiditas yang baik.
- b) Prosesnya lebih singkat dan ekonomis.
- c) Mengeliminasi panas dan kelembaban sehingga akan meningkatkan stabilitas.
- d) Ukuran partikel relatif seragam.
- e) Proses disintegrasi dan disolusi lebih baik
- f) Keseragaman dari *batch-to-batch* sangat tinggi.
- g) Masalah stabilitas dalam hubungannya dengan air dan panas dari zat aktif dan *eksipien* dapat di hindari (Sulaiman, 2007)

Sedangkan kekurangannya adalah dalam beberapa keadaan, pengisi dapat berinteraksi dengan bahan obat; dapat terjadi aliran statik pada obat selama

pencampuran; serta pada dosis besar akan menimbulkan masalah bila tidak mudah dikempa dengan obatnya sendiri (Banker dan Anderson, 1994).

4. Monografi Bahan

a. Natrium Diklofenak



Gambar 1. Struktur senyawa natrium diklofenak (Ebel, 1992), BM (berat molekul) = 282,68.

Natrium diklofenak merupakan obat golongan Anti Inflamasi Non Steroid (AINS) derivat fenilasetat. Mempunyai aktifitas antirematik, antiradang dan analgesik antipiretik, yang digunakan terutama untuk mengurangi rasa nyeri akibat peradangan berbagai keadaan rematik dan kelainan degeneratif pada sistem otot rangka (Siswandono dan Soekardjo, 2000). Natrium diklofenak berupa serbuk berwarna putih, berbau lemah, rasa pahit sedikit asam dan agak higroskopis. Dosis untuk orang dewasa 50 – 150 mg sehari (Wilman, 1987).

b. Explotab[®]

Explotab[®] merupakan serbuk modifikasi amilum kentang yaitu suatu karboksimetil amilum dan efektif digunakan dalam konsentrasi rendah 2%-8% dengan konsentrasi optimum sekitar 4%. Mekanisme kerja Explotab[®] adalah menyerap air sehingga menambah volume granul (Peck *et al*, 1989). Explotab[®]

berwarna putih, tidak berbau, tidak berasa, bentuk oval atau bola granul (Edge dan Miller, 2006).

Explotab[®] memiliki keuntungan diantaranya menghasilkan waktu hancur yang cepat, menghilangkan pengaruh disintegrasi dari bahan tambahan dalam tablet, dan memiliki sifat alir serbuk yang baik ditunjukkan dengan perolehan sudut diam 36⁰ (Mukesh *et al*, 2007).

c. PEG 6000 (Polietilenglikol 6000)

Polietilenglikol 6000 adalah polietilenglikol dengan rumus molekul $H(OCH_2CH_2)_nOH$, harga $n=158$ sampai 204 dengan bobot molekul 7000 sampai 9000. Nama lain dari polietilenglikol 6000 adalah Makrogol 6000 dan poligol 6000. Polietilenglikol 6000 berupa serbuk licin putih atau potongan putih kuning gading, praktis tidak berbau, tidak berasa, dengan data kelarutan sebagai berikut: mudah larut dalam air, dalam etanol (95%) P, dan dalam kloroform P, praktis tidak larut dalam eter P. Suhu beku 56⁰C sampai dengan 63⁰C. (Anonim, 1979). Bahan pelicin ini digunakan untuk meningkatkan kecepatan pelarutan obat yang sukar larut, karena PEG 6000 mengandung oksigen nukleofilik yang dapat membentuk kompleks dengan berbagai obat (Martin *et al*, 1993).

d.

Avicel PH-102

Avicel PH-102 (Mikrokristalin Selulosa) disini digunakan sebagai bahan pengisi. Avicel PH-102 merupakan selulosa yang terdepolimerasi parsial berwarna putih, tidak berasa, tidak berbau, serbuk kristal yang terdiri atas partikel porous, tidak larut dalam asam encer dan sebagian pelarut organik (Rowe dkk, 2003).

e.

Sorbitol

Sorbitol mengandung tidak kurang dari 91,0% dan tidak lebih dari 100,5% $C_6H_{14}O_6$, dihitung terhadap zat anhidrat. Dapat mengandung sejumlah kecil alkohol polihidrik lain. Sorbitol berupa serbuk, granul atau lempengan, higroskopis, warna putih, rasa manis. Sorbitol sangat mudah larut dalam air, sukar larut dalam etanol, dalam metanol dan dalam asam asetat (Anonim, 1995).

f.

PVP

Merupakan hasil polimerisasi 1-vinilpirolid-2-on. Dalam bentuk polimer dengan rumus molekul $(C_6H_9NO)_n$, bobot molekul berkisar antara 10.000 hingga 700.000. Pemeriananya serbuk putih atau putih kekuningan, berbau lemah atau tidak berbau, higroskopis. Mudah larut dalam air, *etanol* (95%) P, *kloroform* P, praktis tidak larut dalam *eter* P (Anonim, 1979).

5. Pemeriksaan Sifat Alir Serbuk**a. Kecepatan alir**

Kecepatan alir adalah kecepatan atau waktu yang dibutuhkan oleh sejumlah serbuk untuk mengalir dalam suatu alat. Sifat alir ini dapat digunakan untuk menilai efektifitas bahan pelicin, mudah tidak aliran serbuk dan sifat permukaan serbuk atau granul. Semakin kecil ukuran partikel granul akan memperbesar gaya kohesinya sehingga akan menyulitkan aliran karena granul akan mengalir dalam bentuk gumpalan. Untuk menentukan sifat aliran, digunakan sudut kemiringan aliran yaitu sudut yang dihasilkan bila suatu zat berupa serbuk dibiarkan mengalir bebas dari atas corong ke dasar. Sudut tersebut akan membentuk suatu kerucut yang kemudian sudut kemiringannya diukur. Semakin

datar sudut yang dihasilkan artinya sudut kemiringannya semakin kecil, semakin baik sifat aliran serbuk tersebut (Voigt, 1984). Menurut Fudholi (1983), untuk 100 gram granul atau serbuk dengan waktu alir 10 detik akan mengalami kesulitan pada waktu pentabletan.

b. Sudut diam

Sudut diam merupakan sudut evaluasi yang dibentuk antara timbunan partikel yang terbentuk dengan bidang horisontal. Sudut diam merupakan karakteristik *fluiditas* yang berhubungan erat dengan kohesifitas antar partikel penyusun (Parrott, 1971). Sudut diam adalah sudut tetap yang terjadi antara timbunan partikel yang berbentuk kerucut dengan bidang horisontal, granul atau serbuk yang mempunyai sudut diam lebih besar atau sama dengan 40^0 (Biasanya mempunyai sifat alir yang kurang baik). Besar kecilnya sudut diam dipengaruhi oleh bentuk ukuran dan kelembaban serbuk atau granul. Serbuk atau granul akan mudah mengalir jika mempunyai sudut diam kurang dari 30^0 dan tidak lebih dari 40^0 (Banker dan Anderson, 1986).

6. Parameter Sifat Fisik Tablet

Dispersible

a. Keseragaman bobot tablet *Dispersible*

Tablet tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan sebagai berikut: ditimbang 20 tablet, hitung bobot rata-ratanya tiap tablet, jika ditimbang satu-persatu tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom B, jika tidak mencukupi 20 tablet, dapat digunakan 10 tablet:

tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom B.

Tabel 1. Persyaratan Penyimpangan Bobot Tablet (Anonim, 1979)

Bobot rata-rata	Penyimpangan bobot rata-rata dalam %	
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg-150 mg	10%	20%
151 mg-300 mg	7,5%	15%
Lebih dari 300 mg	5%	10%

b. Kekerasan tablet *Dispersible*

Kekerasan adalah parameter yang menggambarkan ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik seperti guncangan, kikisan dan terjadi keretakan tablet selama pembungkusan, pengangkutan dan pemakaian. Kekerasan ini dipakai sebagai ukuran dan tekanan pengempaan. Faktor-faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet adalah tekanan kompresi dan sifat bahan yang dikempa. Kekerasan yang baik antara 4-8 kg (Parrott, 1971).

c. Kerapuhan tablet *Dispersible*

Kerapuhan dinyatakan sebagai massa seluruh partikel yang dilepaskan dari tablet akibat adanya beban pengujian mekanik. Kerapuhan dinyatakan dalam persen yang mengacu pada massa tablet awal sebelum pengujian dilakukan. Kerapuhan sebaiknya tidak melebihi 0,8% (Voigt, 1984). Kerapuhan tablet menunjukkan ketahanan tablet terhadap pengikisan permukaan dan guncangan. Pengujian kerapuhan tablet dilakukan dengan *friabilator tester*. Batas kerapuhan tablet yang masih diterima adalah kurang dari 1,0%. Kerapuhan diatas 1,0% menunjukkan tablet yang rapuh dan dianggap kurang baik (Banker dan Anderson, 1986).

d. Waktu terdispersi

Waktu terdispersi adalah waktu yang dibutuhkan tablet untuk terdispersi menjadi granul atau partikel penyusunnya (Sulaiman, 2007). Waktu terdispersi tablet *dispersible* sekitar dua menit, idealnya kurang dari satu menit (Ventouras, 1988).

e. *Disintegration time*

Tablet *dispersible* digunakan dengan cara didispersikan terlebih dahulu ke dalam medium air, oleh karena itu perlu dilakukan uji terdispersi untuk mengetahui apakah tablet tersebut terdispersi sempurna atau tidak. Hal ini dapat diketahui dari besarnya partikel, jika partikel dapat melewati ayakan dengan diameter 2000 μm berarti tablet terdispersi sempurna.

7. Metode *Factorial Design*

Factorial design adalah desain yang digunakan untuk menjelaskan efek dari beberapa faktor yang diamati secara simultan, dan menunjukkan apakah terjadi interaksi antara faktor tersebut terhadap respon. Faktor merupakan variabel bebas yang memiliki dua level atau lebih, melingkupi level rendah, interaksi dan faktor dominan dapat diketahui (Balton, 1997).

a. Faktor

Faktor adalah variabel yang ditetapkan seperti waktu, suhu, dan macam bahan. Faktor dapat bersifat kualitatif dan kuantitatif yang dapat ditetapkan harganya dengan angka. Misalnya konsentrasi dapat diberi nilai 1%, 2% dan 3%. Walaupun desain faktoria dapat memiliki satu atau lebih faktor, tetapi hanya

percobaan yang dua faktor atau lebih yang dipertimbangkan. Percobaan yang memiliki satu faktor lebih tepat dianalisis dengan Anova (Balton, 1997).

b. Level

Level adalah harga yang ditetapkan untuk faktor. Sebagai contoh dari level adalah 30°C dan 50°C untuk faktor suhu; 0,1M dan 0,3M untuk faktor konsentrasi. Pada *factorial design* merupakan kombinasi dari faktor dan level (Balton, 1997).

Desain faktorial yang paling sederhana adalah yang mempunyai dua faktor dengan dua level untuk masing-masing faktor yaitu level *minimum* dengan notasi (-1) dan maksimum dengan notasi (+1) sehingga jumlah percobaan yang dilakukan adalah sebanyak empat percobaan (Armstrong dan James, 1996).

$$\text{Jumlah percobaan} = 2^n \dots\dots\dots (1)$$

keterangan:

2 = Jumlah level (minimum dan maximum)

ⁿ = Jumlah faktor yang diteliti

Tabel 2. Percobaan untuk dua level dan dua faktor

Percobaan	Faktor A	Faktor B
[I]	-1	-1
a	-1	+1
b	+1	-1
ab	+1	+1

c. Respon

Respon adalah hasil terukur yang diperoleh dari percobaan yang dilakukan. Percobaan respon dapat disebabkan bervariasinya level.

d. Efek

Efek adalah perubahan respon yang disebabkan oleh berubahnya level faktor. *Main effect* merupakan rata-rata respon pada level tinggi dikurangi rata-rata respon pada level rendah.

e. Interaksi

Interaksi adalah tidak adanya sifat aditifitas dari penambahan efek-efek faktor. Interaksi dapat bersifat sinergis atau antagonis. Sinergis artinya hasil interaksi tersebut mempunyai efek yang lebih besar dari jumlah efek seluruh faktor. Sebaliknya, antagonis memiliki arti hasil tersebut memiliki efek yang lebih kecil dari jumlah efek seluruh efek faktor (Balton, 1997).

Persamaan umum terkait desain faktorial :

$$Y = B_0 + B_a X_A + B_b X_B + B_{ab} X_A X_B \dots\dots\dots (2)$$

Keterangan :

Y = Respon yang terukur

$X_A X_B$ = berturut-turut level faktor A dan B, yang harganya (-1) dan (+1). Berharga (+1) pada level maximum, berharga (-1) pada level minimum

B_a, B_b, B_{ab} = koefisien, dapat dihitung berdasarkan hasil percobaan

B_0 = intersep = rata-rata hasil semua percobaan

$$B_a, B_b, B_{ab} = \frac{\sum XY}{\text{Jumlah Percobaan}} \dots\dots\dots (3)$$

Satu persamaan yang ditemukan mewakili satu uji. Jadi apabila dilakukan beberapa uji akan menghasilkan beberapa persamaan. Dari persamaan yang didapat kemudian dibuat *contour plot*. Selain itu data yang diperoleh dapat dianalisis dengan *Yates Treatment* dan Anova untuk menemukan faktor mana yang berefek dominan atau signifikan dan bagaimana interaksi antar faktor. Faktor

yang signifikan artinya jika levelnya diubah sedikit saja maka akan berpengaruh pada hasilnya.

Dalam perhitungan menggunakan persamaan terkait dengan desain faktorial, harga level harus berada dalam rentang angka baku (-1) sampai (+1). Jika harga level masih dalam nilai yang sebenarnya maka harus diubah dulu dalam rentang angka bakunya. Cara mengubahnya dengan menggunakan rumus:

$$X = \frac{X^1 - \text{Rata-rata level max \& min}}{\frac{1}{2} X \text{ perbedaan level max \& min}} \dots\dots\dots (4)$$

Keterangan :

X = level dalam angka baku

X¹ = nilai yang sebenarnya

Keuntungan metode ini adalah dengan jumlah percobaan yang relatif sedikit dapat ditentukan persamaan dan *contour plot*. Berdasarkan persamaan dan *contour plot* ini dapat ditentukan kombinasi pasangan faktor yang menghasilkan respon seperti yang diinginkan (Balton, 1997).

E. Landasan Teori

Pembuatan tablet *dispersible* menggunakan bahan aktif natrium diklofenak akan lebih menguntungkan bagi orang yang sukar menelan tablet secara utuh dan memberikan onset yang lebih cepat daripada tablet standar kompresi. Menurut Ventouras (1988), tablet *dispersible* terdiri dari mikropartikel yang sedikitnya mengandung satu macam zat aktif dan satu macam bahan penghancur serta bahan yang bersifat *swellable* (mengembang jika bersentuhan dengan air), yang pada umumnya viskositas akan meningkat setelah tablet terdispersi.

Superdisintegrant sangat diperlukan dalam proses pembuatan tablet *dispersible*, karena dapat mempercepat hancurnya tablet dan untuk mendapatkan tablet yang dapat hancur dalam waktu kurang dari satu menit. Explotab[®] merupakan salah satu *superdisintegrant* yang efektif digunakan dalam pembuatan tablet secara granulasi basah maupun cetak langsung yang bersifat hidrofilik. Kemampuan bahan penghancur ini sangat baik karena kemampuan mengembangnya cukup besar sehingga dapat membantu proses pecahnya tablet.

Menurut Voigt (1984), bahan pelicin perlu ditambahkan untuk memperbaiki sifat alir massa atau granul yang akan ditablet dan mengurangi penyimpangan massa sehingga meningkatkan ketepatan dosis serta memudahkan mendorong tablet keluar cetakan dengan cara mengurangi gesekan dalam ruang cetak. PEG 6000 merupakan salah satu bahan pelicin yang bersifat hidrofilik. Dengan sifat tersebut, PEG 6000 akan mempengaruhi disolusi obat dari bentuk sediaan padat, sehingga obat akan mudah terdispersi dalam medium cair.

Explotab[®] dan PEG 6000 jika dikombinasikan akan menghasilkan efek dan respon interaksi terhadap sifat fisik tablet natrium diklofenak dari sediaan tablet *dispersible*. Dalam mempermudah menghitung kombinasi Explotab[®] dan PEG 6000 bisa menghasilkan tablet *dispersible* natrium diklofenak yang memiliki sifat fisik optimum, maka digunakan percobaan sesuai model desain faktorial dengan metode kempa langsung.

F. Hipotesis

Kombinasi Explotab[®] dan PEG 6000 diduga akan mempengaruhi sifat fisik tablet *dispersible* natrium diklofenak dan pada proporsi tertentu kombinasi Explotab[®] dan PEG 6000 akan menghasilkan sediaan tablet *dispersible* natrium diklofenak yang optimal sesuai percobaan model desain faktorial.