

**OPTIMASI FORMULA TABLET *DISPERSIBLE* NATRIUM DIKLOFENAK
DENGAN BAHAN PENGHANCUR EXPLOTAB® DAN
BAHAN PELICIN MAGNESIUM STEARAT**

SKRIPSI



Oleh :

**DENIAR WINARDANI
K 100050070**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2010**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar belakang Masalah

Natrium diklofenak merupakan salah satu obat golongan analgetik antiradang atau *Non-Steoridal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs) yang digunakan untuk mencegah dan mengobati gejala rematik seperti osteoarthritis, artritis reumatoid dan spondilitis ankilosa (Chuasuwana *et al*, 2008). Absorpsi natrium diklofenak berlangsung cepat sehingga efek yang ditimbulkan akan segera muncul. Obat ini memiliki efek samping relatif kecil dan penggunaan dosisnya tidak terlalu besar yaitu 100-150 mg sehari yang terbagi dalam dua atau tiga dosis (Wilmana, 2007).

Sediaan tablet natrium diklofenak yang banyak ditemui masyarakat tersedia dalam bentuk tablet biasa dan salut. Bagi pasien geriatri dan pediatri penggunaan tablet tersebut kurang nyaman karena pasien mengalami kesulitan menelan tablet dengan utuh, oleh sebab itu dibuat dalam sediaan tablet *dispersible*.

Tablet *dispersible* mengandung satu macam zat aktif dan sedikitnya satu macam bahan penghancur yang bersifat *swellable* (mengembang dalam air). Penggunaan tablet *dispersible* diharapkan mampu memberikan onset yang lebih cepat sehingga dapat meningkatkan efektivitas obat karena tidak melalui proses *disintegrasi* dan *deagregasi* tetapi langsung terdisolusi dalam medium air sehingga dapat langsung diabsorpsi oleh pembuluh darah (Sulaiman, 2007). Keuntungan lain tablet *dispersible* yaitu hancur dalam air dengan waktu kurang dari satu menit membentuk larutan dispersi yang stabil (Ventouras, 1988).

Pembuatan sediaan tablet *dispersible* memerlukan bahan tambahan seperti bahan penghancur (*superdisintegrant*) dan bahan pelicin. Explotab[®] merupakan salah satu

superdisintegrant yang efektif digunakan dalam sediaan tablet *dispersible* karena mempunyai kemampuan daya mengembang yang tinggi sehingga dapat mempercepat proses pecahnya tablet. Semakin cepat tablet hancur dalam air maka akan semakin cepat waktu yang dibutuhkan untuk terdispersi. Keuntungan Explotab[®] yang lain yaitu konsentrasi yang dibutuhkan kecil dan memiliki sifat alir yang baik.

Magnesium stearat merupakan salah satu bahan pelicin yang banyak digunakan dalam pembuatan tablet. Penambahan magnesium stearat bertujuan untuk meningkatkan sifat alir campuran serbuk dan mengurangi gesekan antar partikel sehingga campuran serbuk lebih mudah mengalir ke dalam ruang cetak. Kelebihan magnesium stearat adalah tidak higroskopis, akan tetapi sifat hidrofobik dari magnesium stearat akan menghalangi proses pecahnya tablet sehingga obat akan sulit terdispersi dalam medium air.

Berdasarkan penjelasan tersebut, maka perlu dilakukan optimasi formula tablet *dispersible* natrium diklofenak metode *factorial design* untuk mengetahui pengaruh dari penggunaan Explotab[®] sebagai bahan penghancur dan magnesium stearat sebagai bahan pelicin. Pada metode ini akan didapatkan persamaan matematis, efek, interaksi dan area optimum melalui *contour plot super imposed* sehingga diperoleh formula optimum.

B. Perumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh kombinasi Explotab[®] dan magnesium stearat terhadap sifat fisik tablet *dispersible* natrium diklofenak?

2. Berapa proporsi optimum kombinasi Explotab[®] dan magnesium stearat pada pembuatan tablet *dispersible* natrium diklofenak?

C. Tujuan Penelitian

1. Mengetahui pengaruh kombinasi Explotab[®] dan magnesium stearat terhadap sifat fisik tablet *dispersible* natrium diklofenak.
2. Memperoleh proporsi optimum kombinasi Explotab[®] dan magnesium stearat pada pembuatan tablet *dispersible* natrium diklofenak.

D. Tinjauan Pustaka

1. Tablet *Dispersible*

Tablet *dispersible* merupakan suatu tablet yang terdiri atas mikropartikel yang sedikitnya mengandung satu macam zat aktif dan satu macam bahan penghancur yang bersifat *swellable* (mengembang jika bersentuhan dengan air), yang pada umumnya viskositas larutan akan meningkat setelah tablet terdispersi. Tablet dapat terdispersi dengan cepat di dalam air dan menghasilkan suatu dispersi yang stabil (Ventouras, 1988).

Tablet *dispersible* digunakan dengan cara didispersikan ke dalam air terlebih dahulu, kemudian diminum dalam bentuk larutan terdispersi. Tablet *dispersible* dengan segera terdisintegrasi di dalam air (di luar tubuh) sehingga mempercepat proses disolusi dan absorpsi (di dalam tubuh), dengan demikian tablet *dispersible* memberikan onset yang lebih cepat dibandingkan tablet konvensional. Tablet *dispersible* sangat menguntungkan bagi orang yang sukar menelan tablet secara utuh misalnya pada pasien geriatri dan pediatri (Sulaiman, 2007).

Tablet *dispersible* ini mengandung *superdisintegrant* yang berperan dalam proses terdispersinya tablet di dalam air. *Superdisintegrant* yang terkandung di dalam tablet jika bersentuhan dengan air akan mengembang yang dapat menyebabkan tablet pecah kemudian terdispersi merata. Mekanisme hancurnya tablet *dispersible* menggunakan mekanisme pengembangan (*swelling*). Jika tablet terkena air maka bahan penghancur akan mengembang, akibatnya granul atau partikel penyusun tablet akan terdesak dan akhirnya hancur. Hancurnya tablet dipengaruhi oleh struktur pori tablet. Tablet yang memiliki struktur pori yang besar dan banyak, maka disintegrasinya akan lebih lama. Hal ini terjadi karena pendesakan yang diakibatkan karena bahan penghancur yang mengembang tidak cukup kuat untuk mendesak partikel lainnya, sebaliknya tablet dengan porositas rendah akan lebih cepat hancur akibat tenaga dorongan hasil pengembangan bahan penghancur (Sulaiman, 2007).

Sifat porositas, kekerasan, waktu disintegrasi dan peningkatan viskositas setelah terjadi dispersi dari tablet *dispersible*, akan berpengaruh bila tablet didispersikan dalam air karena merupakan kontrol kualitas yang harus dilakukan selama proses produksi agar dapat menghasilkan tablet yang berkualitas (Sulaiman, 2007).

Pembuatan tablet *dispersible* sangat sederhana dan proses produksinya tidak memerlukan peralatan khusus. Karakteristik spesifik dari tablet *dispersible* adalah terdisintegrasi cepat dalam air dan hasil terdispersinya halus. Penggunaan tablet *dispersible* banyak memiliki keuntungan bagi pasien yang sulit menelan dan kemudahan dalam penggunaan obat akan menjamin pasien lebih patuh serta meningkatkan efektivitas pengobatan (Anonim, 2005).

2. Bahan Tambahan Dalam Tablet *Dispersible*

a. Bahan pengisi (*filler*)

Bahan pengisi ditambahkan dalam formula tablet untuk memperbesar volume tablet sehingga memungkinkan pencetakan dan peracikan dalam jumlah obat yang sangat sedikit dan dengan bahan pengisi ini akan menjamin tablet memiliki ukuran atau massa yang dibutuhkan (Voigt, 1984). Bahan pengisi yang digunakan dalam tablet *dispersible* antara lain laktosa, gula, manitol dan selulosa. Rentang penimbangan untuk bahan pengisi dari 5 % sampai 60 % dari berat total tablet *dispersible* natrium diklofenak (Anonim, 2005).

b. Bahan pengikat (*binder*)

Bahan pengikat ditambahkan dalam suatu formula digunakan untuk meningkatkan kohesivitas serbuk. Pemilihan bahan pengikat harus disesuaikan dengan sifat kompatibilitas komponen lain dari tablet. Bahan pengikat berfungsi untuk mengikat serbuk-serbuk bahan tablet dalam proses granulasi sehingga serbuk berubah menjadi granul dan untuk mengikat granul-granul menjadi tablet dalam proses pengempaan. Bahan pengikat sangat mempengaruhi waktu hancur tablet dan kekerasan tablet yang akan diproduksi (Banker dan Anderson, 1986). Bahan pengikat yang digunakan dalam tablet *dispersible* adalah selulosa dan derivat dari selulosa, polivinilpirolidon, polivinil alcohol dan pati. Rentang penimbangan untuk bahan pengikat dari 2 % sampai 10 % dari berat total tablet *dispersible* natrium diklofenak (Anonim, 2005).

c. Bahan pelicin (*lubricant*)

Bahan pelicin berfungsi sebagai bahan anti gesekan yang terjadi pada waktu proses penabletan. Bahan pelicin mempunyai fungsi yang bermacam-macam sesuai dengan jenis bahan yang digunakan. Tiga macam fungsi bahan pelicin yaitu sebagai *glidant* yang berguna untuk mengurangi gesekan antar granul yang dikempa, sebagai *lubricant* berguna untuk mengurangi gesekan antar tablet dengan dinding *punch* dan *die*, serta sebagai *antiadherent* yang berguna untuk mencegah melekatnya tablet pada dinding *punch* dan *die* (Voigt, 1984). Penambahan

bahan pelicin sebaiknya pada pencampuran terakhir karena bahan pelicin sangat dibutuhkan di permukaan tablet (Rudnic dan Kottke, 1996). Bahan pelicin yang digunakan dalam tablet *dispersible* yaitu asam stearat, magnesium stearat, talk, silika koloid, dan *lubricant* hidrofilik seperti natrium stearilfumarat. Rentang penimbangan untuk bahan pelicin dari 0,5% sampai 7% dari berat total tablet *dispersible* natrium diklofenak (Anonim, 2005).

d. Bahan penghancur (*disintegrant*)

Bioavailabilitas suatu tablet tergantung pada absorpsi obatnya. Absorpsi obat tergantung pada kelarutan obat dalam cairan gastrointestinal dan permeabilitas obat melewati membran. Kecepatan kelarutan obat tergantung pada sifat fisika-kimia obat, sedangkan untuk mempercepat disintegrasi tablet, maka perlu ditambahkan bahan penghancur (Sulaiman, 2007).

Penggunaan *superdisintegrant* semakin meningkat karena bahan penghancur jenis 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).

Beberapa aksi *superdisintegrant* dalam mendisintegrasikan tablet, antara lain:

1) 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 ke dalam pori-pori tablet. Akibatnya ikatan antar partikel menjadi lemah dan pada akhirnya tablet akan pecah (Sulaiman, 2007).

2) Pengembangan (*Swelling*)

Beberapa bahan penghancur apabila terkena air maka akan mengembang, akibatnya partikel penyusun tablet akan terdesak dan pecah. Hancurnya tablet dengan mekanisme seperti ini, dipengaruhi oleh struktur pori tablet. Semakin kecil pori-pori granul dalam tablet, maka dengan mengembangnya bahan penghancur akan memberikan tenaga yang cukup besar untuk menghancurkan tablet (Sulaiman, 2007).

3) Panas pembasahan (*Heat of wetting*)

Bahan penghancur yang mempunyai sifat eksotermik ketika terbasahi air, maka akan menghasilkan panas dan mengakibatkan ekspansi udara yang terperangkap dalam tablet ketika proses pengempaan. Akibatnya udara mendesak ke arah luar tablet dan mengakibatkan tablet cepat hancur (Sulaiman, 2007).

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

Tablet terdiri dari material senyawa kimia, memiliki gugus dan bermuatan. Apabila bahan penghancur terkena medium/air maka muatannya akan berubah atau terjadi netralisasi muatan. Akibat muatan yang sama maka antar partikel akan saling tolak menolak, sehingga tablet akan hancur (Sulaiman, 2007).

5) 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 (Sulaiman, 2007).

6) Pelepasan gas (*Release of gases*)

Karbon dioksida akan dilepaskan dari tablet yang mengandung bikarbonat/karbonat dan asam sitrat/asam tartat ketika tablet kontak dengan air. Akibat pelepasan gas dari dalam tablet, maka tablet akan pecah/hancur (Sulaiman, 2007).

7) Reaksi enzimatik (*Enzymatic reaction*)

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

Bahan penghancur yang digunakan dalam tablet *dispersible* yaitu jagung atau amilum kentang atau modifikasi amilum (seperti *sodium carboxymethyl starch*), selulosa mikrokrystalin dan *amberlite*. Rentang penimbangan untuk bahan penghancur dari 1% sampai 15% dari berat total tablet *dispersible* natrium diklofenak (Anonim, 2005).

e. Bahan pemberi rasa (*flavour*)

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

3. Metode pembuatan tablet *dispersibel*

Proses pembuatan untuk tablet *dispersible* sama seperti pembuatan tablet biasa yaitu dibuat dengan metode granulasi basah, granulasi kering atau cetak langsung.

a. Granulasi basah (*wet granulation*)

Metode ini merupakan metode pembuatan yang paling banyak digunakan dalam memproduksi tablet kompresi. Langkah-langkah yang diperlukan dalam pembuatan tablet dengan metode ini dapat dibagi sebagai berikut: menimbang dan mencampur bahan-bahan,

pembuatan granulasi basah, pengayakan granul basah, pengeringan, pengayakan granul kering, pencampuran bahan pelicin dan bahan penghancur, pembuatan tablet dengan kompresi (Ansel *et al*, 1999).

b. Granulasi kering (*dry granulation*)

Granulasi kering dinyatakan sebagai briketasi atau kompaktasi, dimana metode ini sering digunakan dalam industri. Cara ini membutuhkan lebih pendek waktu sehingga lebih ekonomis dari pada granulasi basah (Voigt, 1984).

Cara granulasi kering adalah dengan *slugging*, yaitu dengan memadatkan massa yang jumlahnya besar dari suatu campuran serbuk, dan setelah itu memecahkannya menjadi pecahan granul yang lebih kecil. Metode ini khususnya untuk bahan-bahan yang tidak dapat diolah dengan metode granulasi basah, karena kepekaannya terhadap uap air atau karena tidak tahan panas (Banker dan Anderson, 1986).

Kelebihan metode ini dibanding granulasi basah adalah peralatan dan ruang yang dibutuhkan sedikit, energi yang dibutuhkan lebih kecil dan lebih murah. Sedangkan kekurangan metode ini adalah dibutuhkan mesin tablet bertekanan tinggi, distribusi warna yang tidak homogen, timbul banyak debu dan berpotensi meningkatkan kontaminasi (Sulaiman, 2007)

c. Metode cetak langsung (*direct compression*)

Pembuatan tablet dengan metode cetak langsung, khususnya untuk bahan kimia yang mempunyai sifat mudah mengalir sebagaimana juga sifat-sifat kohesifnya yang memungkinkan untuk langsung dikompresi dalam mesin tablet tanpa memerlukan granulasi basah atau granulasi kering (Parrott, 1971).

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

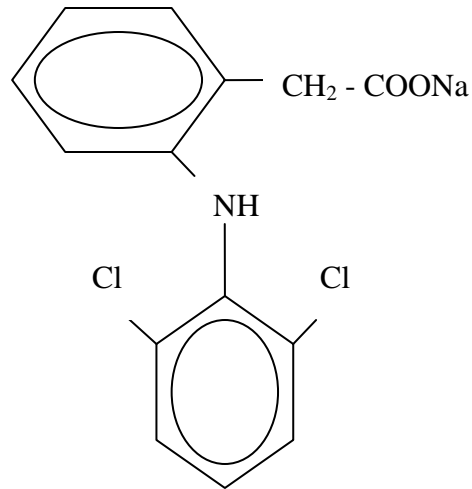
Alasan digunakannya metode kempa langsung dalam produksi tablet :

- 1) Tersedianya bahan untuk kempa langsung yang mempunyai kompresibilitas dan fluiditas yang baik
- 2) Prosesnya lebih singkat dan ekonomis.
- 3) Mengeliminasi panas dan kelembaban sehingga akan meningkatkan stabilitas.
- 4) Ukuran partikel relatif seragam.
- 5) Proses disintegrasi dan disolusi lebih baik
- 6) Keseragaman dari batch-to-batch sangat tinggi.
- 7) 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, 1986).

4. Monografi bahan

a. Natrium Diklofenak



Gambar 1. Struktur Senyawa Natrium Diklofenak (Ebel, 1992)

Natrium diklofenak merupakan turunan asam fenil asetat yang dikenal dengan nama *Non-Steoridal Anti-Inflammatory Drugs* (NSAIDs). Natrium diklofenak memiliki aktivitas antiinflamasi, analgesik dan antipiretik yang terutama digunakan untuk pengobatan osteoarthritis, arthritis reumatoid dan spondilitis ankilosa. Natrium diklofenak bekerja dengan menghambat enzim siklooksigenase-2 (COX-2). Natrium diklofenak merupakan serbuk putih yang sedikit higroskopis, berbau lemah dan kelarutan pada pH 7 adalah 1,36 mg/mL (Chuasuwana *et al*, 2008). Berat molekul natrium diklofenak adalah 282,68 dengan rumus molekul $\text{C}_{14}\text{H}_{11}\text{Cl}_2\text{NO}_2\text{Na}$ (Ebel, 1992). Struktur natrium diklofenak dapat dilihat pada gambar 1.

Absorpsi diklofenak pada saluran cerna berlangsung cepat dan lengkap. Obat ini terikat 99% pada protein plasma dan mengalami *first-pass effect* sebesar 40-50%. Efek samping diklofenak yang lazim adalah mual, gastritis, eritema pada kulit dan sakit kepala. Pada penderita tukak lambung, pemakaian harus lebih berhati-hati. Pemakaian selama kehamilan tidak dianjurkan. Dosis pemakaian diklofenak adalah 100-150 mg sehari yang terbagi dalam dua atau

tiga dosis (Wilmana, 1987). Diklofenak memiliki waktu paro eliminasi rata-rata 1,5 jam (Mutschler, 1991).

Sediaan tablet natrium diklofenak yang banyak ditemui masyarakat tersedia dalam 2 jenis yaitu tablet biasa dan tablet salut enterik. Jumlah sediaan natrium diklofenak yang beredar dengan dosis 50 mg terdapat 27 merk.

b. Explotab[®]

Explotab[®] merupakan derivat dari amilum kentang dengan struktur menyerupai *carboxymethyl cellulosa*. Nama lain dari Explotab[®] adalah *sodium starch glycolat*. Explotab[®] mampu meninggikan porositas dan pembasahan partikel-partikel penyusun tablet serta memudahkan penetrasi air ke dalam pori-pori tablet yang menyebabkan percepatan penghancuran (Mukesh *et al*, 2007).

Explotab[®] merupakan serbuk bebas mengalir mengandung sodium (Na) 2,8% sampai 4,2%, pH antara 5,8 dan 7,5, mengandung natrium klorida tidak lebih dari 0,002%, berwarna putih, tidak berbau, tidak berasa (Banker dan Anderson, 1986). Explotab[®] digunakan sebagai bahan penghancur pada konsentrasi antara 2%-8% dan pada konsentrasi 4%-8% merupakan disintegran terbaik (Agoes, 2006) serta konsentrasi diatas 8% umumnya menambah waktu hancur tablet. Explotab[®] merupakan salah satu *superdisintegrant* yang efektif digunakan dalam pembuatan tablet secara granulasi maupun cetak langsung dan memiliki sifat alir yang baik. Kemampuan bahan penghancur ini sangat baik karena kemampuan mengembangnya yang cukup besar sehingga dapat membantu proses pecahnya tablet (Edge dan Miller, 2006).

Keuntungan Explotab[®] yang lainnya adalah di samping menghasilkan waktu hancur yang cepat, Explotab[®] juga menghilangkan pengaruh disintegrasi dari bahan tambahan dalam

tablet seperti lubrikan, dan juga dengan menggunakan Explotab[®] akan memperbaiki sifat alir granul yang ditunjukkan dengan perolehan sudut diam 36° (Mukesh *et al*, 2007).

c. Magnesium Stearat

Magnesium stearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak, terutama terdiri atas magnesium stearat dan magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan serta mengandung tidak kurang dari 6,8% dan tidak lebih dari 8,3% MgO (Anonim, 1995). Magnesium stearat mempunyai ciri antara lain, berbentuk serbuk halus, putih, licin, mudah melekat pada kulit, bau lemah khas, praktis tidak larut dalam air, dalam *etanol* (95%) P dan dalam *eter* P (Anonim, 1979).

Magnesium stearat digunakan sebagai *lubricant* dalam pembuatan tablet pada konsentrasi antara 0,25-5,0% w/w. Magnesium stearat digunakan secara luas sebagai bahan tambahan. Magnesium stearat bersifat hidrofobik yang akan mempengaruhi disolusi obat dari bentuk sediaan padat. Konsentrasi dan lamanya waktu pencampuran dapat mempengaruhi disolusi suatu obat (Allen dan Luner, 2006).

d. Avicel PH 102

Avicel PH 102 (*microcrystalline cellulose*) di sini 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).

Avicel PH 102 merupakan produk aglomerasi dengan distribusi ukuran partikel yang besar dan menunjukkan sifat alir serta kompaktilitas yang baik. Ikatan yang terjadi antar partikelnya adalah ikatan hydrogen, ikatan ini sangat berperan terhadap kekerasan dan

kohesifitasnya. Pada tekanan kompresi partikelnya mengalami deformasi plastis, sehingga dapat menaikkan kompaktibilitas (Sheth dkk, 1980).

e. PVP (Polivinilpirolidon)

PVP merupakan hasil polimerisasi 1-vinilpirolid-2-on. Dalam bentuk polimer dengan rumus molekul $(C_6H_9NO)_n$, bobot molekul PVP berkisar antara 10.000 hingga 700.000. PVP memiliki ciri antara lain, berbentuk 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).

Polivinil pirolidon cocok untuk meningkatkan kelarutan obat dalam air, dalam konsentrasi 0,5–3% secara bersamaan meningkatkan kekompakan tablet (Voigt, 1984).

f. Sorbitol

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

5. 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 dan level tinggi. Respon diukur secara kuantitatif sehingga ada tidaknya interaksi dan faktor yang dominan dapat diketahui (Bolton, 1997).

a. Faktor

Faktor adalah variabel yang ditetapkan, seperti waktu, suhu, dan macam bahan. Faktor dapat bersifat kualitatif atau kuantitatif yang dapat ditetapkan harganya dengan angka. Misalnya konsentrasi dapat diberi nilai 1%, 2% dan 3%. Walaupun *factorial design* dapat memiliki satu atau lebih faktor, tapi hanya percobaan yang memiliki dua faktor atau lebih yang dipertimbangkan. Percobaan yang memiliki satu faktor lebih tepat dianalisis dengan anova (Bolton, 1997).

b. Level

Level adalah harga yang ditetapkan untuk faktor, sebagai contoh dari level adalah 30⁰C dan 50⁰C untuk faktor suhu; 0,1 M dan 0,3 M untuk faktor konsentrasi. Percobaan *factorial design* merupakan kombinasi dari faktor dan level (Bolton, 1997).

Factorial design 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 (Amstrong dan James, 1996).

Jumlah percobaan = 2ⁿ(1)

2 = jumlah level (minimum dan maksimum)
n = jumlah faktor yang diteliti

Tabel 1. 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. Perubahan respon dapat disebabkan karena bervariasinya *level* (Bolton, 1997).

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 (Bolton, 1997).

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 penjumlahan efek masing-masing faktor, sebaliknya antagonis memiliki arti hasil tersebut memiliki efek yang lebih kecil dari penjumlahan masing-masing efek faktor (Bolton, 1997).

Persamaan umum terkait *factorial design*

$$Y = B_0 + B_A X_A + B_B X_B + B_{AB} X_A X_B \dots\dots\dots(2)$$

- Y = respon yang terukur
- $X_A X_B$ = berturut-turut level faktor A dan B, yang harganya (-1) dan (+1). Berharga (+1) pada level maksimum, 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. 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 (Bolton, 1997).

Perhitungan menggunakan persamaan terkait dengan *factorial design*, 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:

$$X = \frac{X' \text{ rata - rata level maksimum dan minimum}}{\frac{1}{2} \times \text{perbedaan level maksimum dan minimum}} \dots\dots\dots(4)$$

X = level dalam angka baku
X' = 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 (Bolton, 1997).

6. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet *Dispersible*

a. Keseragaman bobot tablet

Keseragaman bobot bukan merupakan indikasi yang cukup dari keseragaman kandungan jika zat aktif merupakan bagian kecil dari tablet atau jika tablet bersalut gula (Anonim, 1995). Persyaratan keseragaman bobot terpenuhi jika tidak lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih besar dari harga yang ditetapkan pada kolom A dan tidak satupun tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan pada kolom B (Anonim, 1979).

Tabel 2. Persyaratan penyimpangan bobot tablet

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

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 dapat dipakai sebagai ukuran dari tekanan pengempaan (Banker and Anderson, 1986).

c. Kerapuhan tablet

Kerapuhan adalah parameter lain dari ketahanan tablet dalam melawan pengikisan dan guncangan. Besaran yang dipakai adalah % bobot yang hilang selama pengujian. Tablet yang baik mempunyai susut bobot tablet setelah uji kerapuhan kurang dari 1% dari bobot mula-mula (Parrott, 1971).

d. Waktu terdispersi tablet

Waktu terdispersi tablet adalah waktu yang dibutuhkan untuk terdispersinya tablet dalam media yang sesuai. Waktu terdispersi dipengaruhi oleh sifat fisika-kimia bahan dan kekerasan tablet (Banker and Anderson, 1994). Waktu terdispersi tablet *dispersible* sekitar dua menit, idealnya kurang dari satu menit (Ventouras, 1988).

e. *Disintegration time*

Cara penggunaan tablet *dispersible* didispersikan terlebih dahulu kedalam medium air. Uji *disintegration time* dilakukan untuk mengetahui apakah tablet terdispersi sempurna atau tidak. Hal ini dapat diketahui dari besarnya partikel yang dapat melewati ayakan dengan ukuran diameter 2000 μm (Anonim, 1999).

E. Landasan Teori

Sediaan tablet *dispersible* dengan bahan aktif natrium diklofenak akan lebih menguntungkan bagi orang yang kesulitan menelan tablet secara utuh dan memberikan onset yang lebih cepat. Tablet *dispersible* terdiri atas mikropartikel yang sedikitnya mengandung satu macam zat aktif dan satu macam bahan penghancur yang bersifat *swellable*, yaitu mengembang jika bersentuhan dengan air (Ventouras, 1988). Tablet *dispersible* dapat hancur dalam air dengan waktu kurang dari satu menit membentuk larutan terdispersi. Proses disintegrasinya terjadi di dalam medium air (di luar tubuh) sehingga mempercepat proses disolusi dan absorpsi (di dalam tubuh) (Sulaiman, 2007).

Pembuatan tablet *dispersible* memerlukan *superdisintegrant* yang dapat mempercepat hancurnya tablet. Explotab[®] merupakan salah satu *superdisintegrant* yang efektif memiliki kemampuan daya mengembang yang cukup besar sehingga mampu meninggikan porositas dan pembasahan partikel-partikel penyusun tablet serta memudahkan penetrasi air ke dalam pori-pori tablet yang menyebabkan percepatan penghancuran tablet (Mukesh *et al.*, 2007). Semakin cepat tablet hancur dalam air maka akan semakin cepat waktu yang dibutuhkan untuk terdispersi. Bahan pelicin perlu ditambahkan untuk meningkatkan sifat alir campuran serbuk dan mengurangi gesekan antar partikel sehingga mudah mengalir dalam ruang cetak. Magnesium

stearat merupakan salah satu bahan pelicin yang mempunyai sifat hidrofobik dan tidak higroskopis (Peck *et al.*, 1989). Sifat hidrofobik ini akan menghalangi penetrasi air ke dalam pori-pori tablet dan pembasahan partikel-partikel penyusun tablet, sehingga proses disintegrasi dan proses disolusi tablet akan terganggu serta obat akan sulit terdispersi dalam medium air

Penggunaan Explotab[®] sebagai *superdisintegrant* yang dapat mempercepat hancurnya tablet dan magnesium stearat sebagai bahan pelicin yang bersifat hidrofobik (menghalangi hancurnya tablet) memerlukan proses optimasi agar diperoleh sifat fisik tablet yang optimum. Pembuatan formula dilakukan dengan optimasi metode *factorial design*, dengan kombinasi Explotab[®] dan magnesium stearat pada proporsi tertentu dapat menghasilkan efek dan respon interaksi membentuk tablet yang memiliki sifat fisik optimum.

F. Hipotesis

Kombinasi Explotab[®] dan magnesium stearat diduga akan mempengaruhi sifat fisik tablet *dispersible* natrium diklofenak dan pada proporsi tertentu akan menghasilkan sediaan tablet *dispersible* natrium diklofenak yang optimal sesuai desain faktorial.