

**OPTIMASI FORMULA TABLET *DISPERSIBLE* CAPTOPRIL
DENGAN KOMBINASI BAHAN PENGHANCUR EXPLOTAB®
DAN BAHAN PENGISI AVICEL PH 102**

SKRIPSI



Oleh :

NOOR NGAZIZATUL MAZIYYAH
K 100.050.072

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2010**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Pada umumnya obat paling sering digunakan dengan pemberian lewat oral. Salah satu sediaan oral yang paling populer digunakan adalah tablet. Seiring kemajuan di bidang teknologi serta adanya tuntutan pasar, bentuk sediaan tablet terus dikembangkan dari tablet konvensional menjadi berbagai jenis tablet yang lain yang menawarkan berbagai keunggulan dan keuntungan seperti dalam hal bioavailabilitas, format dosis tablet yang lebih efisien, serta kenyamanan dalam penggunaan. Salah satu jenis inovasi sediaan tablet adalah tablet *dispersible*.

Tablet *dispersible* merupakan bentuk tablet yang terlebih dahulu dilarutkan ke dalam air agar terdispersi dalam larutan dan mudah digunakan khususnya untuk pasien pediatri, geriatri, pasien kelainan jiwa, pasien muntah, atau *motion sickness*, serta pasien dengan kesulitan menelan tablet. Tablet *dispersible* diharapkan mampu memberikan onset yang lebih cepat sehingga dapat meningkatkan efektivitas obat karena proses *disintegrasi* dan *deagregasi* terjadi di luar tubuh (Sulaiman, 2007). Tablet *dispersible* banyak digunakan untuk obat-obat tertentu seperti antihipertensi, asma, antiinflamasi, epilepsi dan sebagainya (Anonim, 2005^b). Tablet *dispersible* hancur dalam air dalam waktu kurang dari satu menit dengan membentuk suspensi yang homogen dalam air (Ventouras dan Kimon, 1988).

Captopril mempunyai kelarutan yang baik (mudah larut dalam 250 ml air pada PH 1-8) dan permeabilitas yang rendah (absorpsinya kurang dari 90 %) sehingga termasuk BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) kelas III (Shargel, 2005). Permeabilitas captopril yang rendah diharapkan mampu mengurangi resiko hipotensi pada pasien hipertensi. Pembuatan captopril dalam bentuk sediaan tablet *dispersible* diharapkan mampu meningkatkan efektivitas obat dalam menurunkan tekanan darah secara bertahap.

Pembuatan tablet *dispersible* diperlukan penambahan suatu *disintegrant* (bahan penghancur) agar tablet cepat terdisintegrasi dalam medium air. *Disintegrant* yang digunakan dalam pembuatan sediaan tablet *dispersible* ini yaitu *explotab*[®] yang termasuk dalam *superdisintegrant*. *Explotab*[®] mempunyai daya mengembang (*swelling*) yang sangat tinggi sehingga mampu mendesak ke arah luar yang akan menyebabkan tablet dapat segera hancur (Edge dan Miller, 2006). Selain itu, juga dikombinasikan dengan bahan pengisi yaitu Avicel PH 102 yang merupakan selulosa yang terdepolimerasi parsial berwarna putih, tidak larut dalam asam encer dan sebagian pelarut organik (Rowe dkk, 2006). Pengkombinasian dengan bahan pengisi Avicel PH 102 akan mempengaruhi kecepatan *disintegrasi* tablet *dispersible* captopril. Kombinasi kedua bahan tersebut akan mempengaruhi sifat fisik tablet *dispersible* captopril antara lain keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu terdispersi, waktu pembasahan dan uji terdispersinya.

Metode pembuatan tablet *dispersible* ini dengan kempa langsung karena bahan-bahan yang digunakan memiliki daya kohesi dan sifat alir yang baik.

Kelebihan metode ini yaitu memerlukan tahapan proses yang sedikit dan dapat menghemat waktu dan biaya.

Dalam penelitian ini dilakukan studi optimasi dengan model *Simplex Lattice Design* dengan keuntungan model optimasi yang relatif sederhana dan rancangan formula yang terarah. Sehingga nantinya diketahui pengaruh kombinasi bahan penghancur Explotab[®] dan bahan pengisi Avicel PH 102 terhadap sifat fisik tablet *dispersible* serta didapat proporsi yang optimum pada formula tablet *dispersible* captopril.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang di atas dapat dirumuskan suatu permasalahan yaitu :

1. Bagaimana pengaruh kombinasi bahan penghancur Explotab[®] dan bahan pengisi Avicel PH 102 terhadap sifat fisik tablet *dispersible* captopril?
2. Pada proporsi berapakah kombinasi bahan penghancur Explotab[®] dan bahan pengisi Avicel PH 102 dapat memberikan sifat fisik yang optimum?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah :

1. Untuk mengetahui pengaruh kombinasi bahan penghancur Explotab[®] dan bahan pengisi Avicel PH 102 terhadap sifat fisik tablet *dispersible* captopril.

2. Untuk mendapatkan perbandingan konsentrasi Explotab[®] dan Avicel PH 102 yang dapat memberikan sifat fisik tablet yang optimum pada formula tablet *dispersible* captopril.

D. Tinjauan Pustaka

1. Tinjauan Tentang Tablet *Dispersible*

a. Tablet *dispersible*

Tablet *dispersible* merupakan suatu tablet yang 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. Tablet dapat terdispersi dengan cepat didalam air dan menghasilkan suatu dispersi yang stabil (Ventouras dan Kimon, 1988).

Tablet *dispersible* adalah tablet yang dapat terdisintegrasi secara cepat didalam air, menghasilkan suatu dispersi yang stabil atau dapat terdispersi segera didalam mulut dan dapat ditelan tanpa membutuhkan air. Tablet jenis ini diperuntukkan untuk orang yang sukar menelan tablet secara utuh (geriatrik atau pediatrik), dengan cara didispersikan ke dalam air terlebih dahulu, baru diminum dalam bentuk larutan suspensi.

Keuntungan lain tablet ini adalah dapat memberi onset yang lebih cepat dibandingkan tablet standar kompresi, hal ini karena tablet dapat segera terdisintegrasi sehingga mempercepat disolusi dan absorpsi. Sifat-sifat dari tablet *dispersible* yang berpengaruh bila didispersikan dalam air seperti porositas,

kekerasan, waktu disintegrasi dan peningkatan viskositas setelah terjadi dispersi, merupakan kontrol kualitas yang harus dilakukan selama proses produksi sehingga dapat menghasilkan tablet yang berkualitas (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 (*swelling*) kemudian tablet pecah dan terdispersi merata. *Superdisintegrant* berperan dalam proses pecahnya suatu tablet *dispersible* dalam medium, ada beberapa macam mekanisme *superdisintegrant* yaitu :

1) Aksi kapiler (*Capillary action*)

Disintegrasi dengan mekanisme aksi kapiler merupakan aksi yang pertama. Ketika tablet dimasukkan ke dalam air, air akan berpenetrasi ke dalam tablet melalui pori-pori tablet, akibatnya ikatan antar partikel menjadi lemah dan tablet akan pecah. Aksi ini dapat ditingkatkan dengan meningkatkan struktur *porous* dari tablet dan menurunkan tegangan *interfacial* antara air dengan tablet dengan jalan membentuk jaringan hidrofilik di sekitar partikel.

2) Pengembangan (*Swelling*)

Beberapa jenis bahan penghancur jika terkena air akan mengembang. Tablet yang mempunyai struktur pori yang besar dan banyak, 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.

3) 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 ketika proses pengempaan akan mendesak ke arah luar dan tablet akan pecah.

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

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

5) Perubahan bentuk (*Deformation*)

Hess telah membuktikan bahwa partikel yang mengalami penekanan akan berubah bentuk. Jika suatu tablet terkena air maka partikelnya akan berubah ke bentuk semula (sebelum mengalami penekanan sewaktu tablet dikempa). Akibatnya partikel akan saling berdekatan dan tablet akan pecah.

6) Pelepasan gas (*Release of gases*)

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 pecah.

7) Reaksi enzimatik (*Enzymatic reaction*)

Enzim yang terdapat di dalam tubuh dapat berfungsi sebagai disintegran. Enzim akan memutus ikatan yang dibentuk bahan pengikat yang dapat mengakibatkan tablet pecah.

(Anonim, 2005^a)

b. Bahan Tambahan Tablet *Dispersible*

Bahan tambahan tablet dapat dibagi menjadi dua golongan utama yaitu berdasarkan fungsi dan pengaruhnya terhadap sifat pengempaan tablet dan pengaruhnya terhadap biofarmasetika, sifat fisika dan kimia serta pertimbangan pemasaran. Bahan tambahan yang mempengaruhi sifat pengempaan tablet yaitu *diluents* (bahan pengisi), bahan pengikat, bahan pelicin (*lubricant, glidant, anti adherent*). Bahan yang mempengaruhi biofarmasetika yaitu stabilitas fisika dan kimia serta pertimbangan pemasaran adalah disintegrant (bahan penghancur), bahan pengaroma, pemanis, serta komponen misel seperti buffer dan absorben (Banker and Anderson, 1986).

1) Bahan Pengisi (*filler/diluent*)

Sediaan tablet dengan zat aktif dalam jumlah kecil diperlukan suatu bahan pengisi. Bahan pengisi menjamin suatu sediaan tablet mempunyai ukuran atau massa yang dibutuhkan (Voigt, 1984).

Beberapa kriteria yang harus dipenuhi suatu bahan yang berfungsi sebagai bahan pengisi yaitu :

- a) Bersifat non toksik
- b) Tersedia dalam jumlah yang cukup

- c) Harganya murah
- d) Tidak boleh saling berkontraindikasi dalam tiap bagian dalam populasi
- e) Secara fisiologis harus inert dan netral
- f) Stabil secara fisika dan kimia
- g) Tidak boleh mengganggu bioavailabilitas obat
- h) *Color compatible* (tidak mengganggu warna)
- i) Bebas mikroba
- j) Bila obat itu termasuk sebagai makanan (produk-produk vitamin tertentu), pengisi dan bahan pembantu lainnya harus mendapatkan persetujuan sebagai bahan aktif pada makanan (Banker and Andersons, 1986).

Berdasarkan kelarutan bahan pembantu dalam air maka dapat dibedakan menjadi dua macam yaitu :

- 1) Bahan pengisi yang larut air : laktosa, sukrosa, glukosa, manitol
- 2) Bahan pengisi tidak larut air : dikalsium fosfat, kalsium fosfat, amilum termodifikasi, mikrokrystalin selulosa (Sheth and Shangraw, 1980).

2) Bahan Pengikat (*binder*)

Bahan pengikat yaitu bahan yang mempunyai sifat *adhesif* sehingga bila dicampur serbuk dapat mengubah serbuk menjadi granul, selanjutnya jika granul dikempa akan menjadi kompak. Sebagai bahan pengikat digunakan amilum, gelatin, gula akasia dan bahan lain yang cocok (Sheth and Shangraw, 1980).

Bahan-bahan pengikat yang sering digunakan adalah polimer alam (gom, akasia, tragakan dan gelatin), polimer sintetik (metil selulosa, CMC-

Na, etil selulosa, polivinil pirolidon dalam air atau dalam etanol), pasta kanji, etanol, sorbitol dalam air, sukrosa dan glukosa (Bandelin, 1989).

Penambahan bahan pengikat dapat ditambahkan dalam bentuk basah maupun kering pada granulasi basah untuk membentuk granul atau mendukung kohesifitas massa pada kempa langsung (Banker and Anderson, 1986).

3) Bahan Penghancur (*superdisintegrant*)

Penambahan bahan penghancur dimaksudkan untuk membantu tablet hancurnya tablet menjadi granul, selanjutnya menjadi partikel penyusun ketika tablet kontak dengan air sehingga akan meningkatkan disolusi tablet (Sulaiman, 2007).

Bahan penghancur dapat ditambahkan secara langsung (pada kempa langsung), intragranular, ekstragranular atau kombinasi intra-ekstra pada granulasi. Bahan penghancur yang umum digunakan antara lain *Amylum manihot* kering, gelatinum, agar-agar dan natrium alginat (Anief, 2000).

Saat ini penggunaan *superdisintegrant* semakin meningkat. Hal ini karena bahan penghancur jenis *superdisintegrant* ini hanya dibutuhkan dalam konsentrasi yang kecil, daya disintegrannya sangat baik dan 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. Tablet *dispersible* menggunakan *superdisintegrant*

karena membutuhkan waktu hancur yang lebih cepat bila dibandingkan dengan tablet biasa (Sulaiman, 2007).

4) Bahan Pelicin (*lubricant*)

Bahan pelicin ditambahkan berfungsi untuk mengurangi gesekan yang terjadi antara dinding ruang cetak dengan tablet (*lubricant*), memperbaiki sifat alir granul (*glidant*) atau mencegah bahan yang dikempa agar tidak melekat pada dinding ruang cetak dan permukaan punch (*anti adherent*). Macam-macam lubrikant yang sering digunakan antara lain talk, asam stearat, magnesium stearat, zincum stearat dan bahan lain yang cocok (Sheth and Shangraw, 1980).

5) Bahan pemberi rasa (*flavouring*)

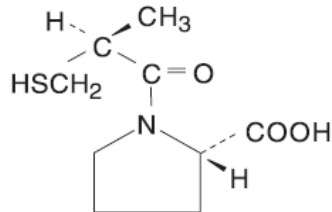
Bahan pemberi rasa sangat penting dalam pembuatan tablet *dispersible*. Tujuannya untuk menutupi rasa pahit atau rasa yang tidak enak dan memberikan rasa manis pada tablet. Dalam formula tablet *dispersible*, bahan perasa yang biasa digunakan yaitu aspartam, cyclamate, sorbitol, manitol, sukrosa dan bahan pemanis lain yang cocok. Range penimbangan bahan ini antara 1% sampai 4% dari berat total tablet *dispersible* captopril (Anonim, 2005^b).

c. Monografi Bahan

1) Captopril

Captopril (Gambar 1) mengandung tidak kurang dari 97,5% dan tidak lebih dari 102,0% $C_9H_{15}NO_3S$. Captopril berupa serbuk hablur putih

atau hampir putih, bau khas seperti sulfida. Captopril mudah larut dalam air, dalam metanol, dalam etanol, dan dalam kloroform.



Gambar 1. Rumus bangun captopril, C₉H₁₅NO₃S (Anonim, 1995)

Captopril mempunyai kelarutan yang baik (mudah larut dalam 250 ml air pada PH 1-8) dan permeabilitas yang rendah (absorpsinya kurang dari 90 %) sehingga termasuk BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) kelas III (Shargel, 2005). Permeabilitas captopril yang rendah diharapkan mampu mengurangi resiko hipotensi pada pasien hipertensi.

2) 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 sebagai salah satu merk dagang natrium amilum glicolate: Explotab. Penggunaannya dalam pembuatan tablet sebagai bahan penghancur yang lebih murah dari karboksimetilselulosa, digunakan dengan konsentrasi rendah yaitu 1-8 % dilaporkan 4 % optimum (Banker and Anderson, 1994).

Explotab[®] merupakan derivat dari amilum kentang. Nama lain dari Explotab[®] adalah *sodium starch glycolat*, merupakan serbuk putih yang *free flowing*. Explotab[®] merupakan salah satu *superdisintegrant* yang

efektif digunakan dalam pembuatan tablet secara granulasi maupun cetak langsung. Bahan penghancur ini sangat baik karena kemampuan mengembangnya yang cukup besar sehingga dapat membantu proses pecahnya tablet (Edge dan Miller, 2006).

3) Avicel PH 102

Avicel PH 102 (mikrokristalin selulosa) 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, 2006).

Avicel PH 102 merupakan produk aglomerasi dengan distribusi ukuran partikel yang besar dan menunjukkan sifat alir serta kompaktibilitas 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 and Shangraw, 1980).

4) PEG 6000

PEG 6000 adalah serbuk licin putih atau potongan putih kuning gading, praktis tidak berbau, tidak berasa. Kelarutan mudah larut dalam air, dalam etanol (95%) *P* dan dalam kloroform *P*, praktis tidak larut dalam eter *P*. Bobot molekul rata-rata tidak kurang dari 7000 dan tidak lebih dari 9000 (Anonim, 1979).

PEG 6000 dapat digunakan untuk meningkatkan kelarutan dalam air sehingga akan menguntungkan dalam pembuatan tablet *dispersible*, karena akan membantu mempercepat terdispersinya tablet dalam medium. PEG 6000 dan di atasnya berupa serbuk yang mudah mengalir. Semua tingkatan polyetylenlikol larut dalam air dan campur dalam semua proporsi dengan polyetylenlikol lain dengan BM yang berbeda. Polietylenlikol serbuk larut dalam acetone, dichloromethane, ethanol (95%) (Price, 2006).

5) Sorbitol

Sorbitol merupakan serbuk hablur atau granul mengalir bebas, putih, tidak berbau, rasanya manis, sejuk dimulut, inert, kompatibel dengan bahan pengisi lain, sangat higroskopis, daya kompresibilitasnya baik, PH 4,5-7,0 dan sifat alirnya kurang baik. Sorbitol memiliki tingkat kemanisan sekitar 50-60% lebih dari tingkat kemanisan sukrosa dengan nilai kalori sebesar 2,6 kkal/g atau setara dengan 10,87 kJ/g. Kelarutannya sangat mudah larut dalam air, larut dalam larutan basa, sukar larut dalam piridina, sangat sukar larut dalam etanol dan praktis tidak larut dalam eter (Owen, 2006).

6) Magnesium stearat

Magnesium stearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak, terutama terdiri dari magnesium stearat dan magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan. Magnesium stearat berupa serbuk halus, putih dan

voluminus; bau lemah khas; mudah melekat di kulit; bebas dari butiran. Magnesium stearat tidak larut dalam air, dalam etanol, dan dalam eter (Anonim, 1995).

Magnesium stearat umumnya digunakan pada sediaan kosmetik, makanan, dan formula farmasetik. Magnesium stearat berfungsi sebagai bahan pelicin pada pembuatan kapsul dan tablet dengan konsentrasi antara 0,25%-5,0% serta digunakan sebagai bahan pembawa dalam krim. Magnesium stearat berupa serbuk, bercahaya, berbau dan berasa seperti asam stearat. Serbuk magnesium stearat berminyak jika dipegang dan mudah melekat di kulit. Magnesium stearat kurang larut dalam benzen hangat dan etanol hangat (95%) (Allen dan Luner, 2006).

d. Metode Pembuatan Tablet *Dispersible*

1) 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 dkk, 1999).

Keuntungan granulasi basah adalah pada homogenitas campuran, sehingga dapat juga digunakan untuk obat dosis rendah. Sedangkan kerugiannya adalah biaya produksi lebih mahal, hanya dapat digunakan

untuk material yang tahan panas saja dan tahapan panjang (Sulaiman, 2007).

2) Granulasi kering (*dry granulation*)

Granulasi kering dinyatakan sebagai briketasi atau kompaktasi, dimana metode ini sering digunakan dalam industri. Metode ini membutuhkan lebih pendek waktu sehingga lebih ekonomis daripada 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 and Anderson, 1994).

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 (*heavy duty tablet press*), distribusi warna yang tidak homogen, timbul banyak debu dan berpotensi meningkatkan kontaminasi (Sulaiman, 2007).

3) Metode cetak langsung (*direct compression*)

Metode cetak langsung adalah pembuatan tablet dari bahan-bahan yang berbentuk kristal atau serbuk tanpa mengubah karakter fisiknya.

Setelah bahan dicampur langsung ditablet dengan ukuran tertentu (Fudholi, 1983).

Metode kempa langsung bisa diartikan sebagai proses pembuatan tablet dengan langsung mengempa campuran serbuk (zat aktif dan eksipien) dan tidak ada proses sebelumnya kecuali penimbangan dan pencampuran (Sulaiman, 2007).

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).

Beberapa keuntungannya adalah tahapan proses sedikit, menghemat waktu, tenaga dan biaya, serta keadaan proses pembuatan kering. 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 and Anderson, 1994).

e. Pemeriksaan Sifat Alir Serbuk

1) Sudut Diam

Sudut diam adalah sudut tetap yang terjadi antara timbunan partikel yang berbentuk kerucut dengan bidang horisontal, granul atau serbuk yang mempunyai sudut diam lebih atau sama dengan 40° biasanya

mempunyai sifat alir yang kurang baik. Besar kecilnya sudut diam dipengaruhi oleh ukuran dan kelembaban serbuk. Serbuk akan mudah mengalir jika mempunyai sudut diam tidak lebih dari 40° (Banker and Anderson, 1986). Sudut diam merupakan karakteristik fluiditas yang berhubungan erat dengan kohesifitas antar partikel penyusun (Parrott, 1971).

Evaluasi baik atau tidaknya serbuk tersebut mengalir dilihat dalam indeks sudut diam pada tabel 1.

Tabel 1. Indeks sudut diam hubungan konsistensi dengan sifat alir

Sudut diam	Sifat alir
< 25	Sangat baik
25-30	Baik
30-40	Sedang
>40	Sangat jelek

f. Pemeriksaan Sifat Fisik Tablet *Dispersible*

1) Keseragaman bobot

Keseragaman bobot tablet ditentukan berdasarkan banyaknya penyimpangan bobot pada tiap tablet terhadap bobot rata-rata dari semua tablet sesuai syarat yang ditentukan dalam Farmakope Indonesia edisi III (Tabel 2) (Anonim, 1995).

Tabel 2. Penyimpangan bobot untuk tablet tak bersalut terhadap bobot rata-ratanya menurut Farmakope Indonesia edisi III:

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%

Keseragaman bobot dapat menjadi indikator awal keseragaman kadar/kandungan zat aktif, dengan asumsi tablet yang dihasilkan memiliki bobot yang seragam dapat dipastikan akan memiliki kadar yang seragam pula (Sulaiman, 2007).

2) Kekerasan

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). Penambahan kekerasan akan menghasilkan tablet yang kurang rapuh, sehingga bila terlalu keras akan mengakibatkan sukar hancur. Kekerasan tablet yang baik berkisar antara 4-6 kg (Parrott, 1971).

3) Kerapuhan

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 ($< 1\%$) dari bobot mula-mula (Parrott, 1971). Kerapuhan tablet memenuhi syarat bila kerapuhan kurang dari 0,8% (Banker dkk, 1980).

4) 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 dan Kimon, 1988).

5) Waktu pembasahan

Kecepatan penetrasi medium ke dalam tablet *dispersible* dapat digunakan untuk mempelajari struktur pori tablet *dispersible*. Kecepatan cairan penetrasi (medium) dapat memberikan informasi tentang proses disintegrasi/disolusi pada tablet *dispersible* captopril (Banker dan Rhodes, 2002).

6) Uji Terdispersi

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 (Anonim, 1999).

2. Optimasi Model *Simplex Lattice Design*

Optimasi adalah suatu metode atau desain eksperimental untuk memudahkan dalam penyusunan dan interpretasi data secara matematis. *Simplex Lattice Design* merupakan suatu tehnik untuk memprediksi profil sifat campuran bahan. Profil tersebut digunakan untuk memprediksi perbandingan komposisi campuran bahan yang memberikan sifat optimum.

Prosedur SLD meliputi penyiapan variasi kombinasi bahan tambahan yang akan dioptimasi. Hasil kombinasi formula SLD dapat digunakan untuk

menetapkan respon yang optimal dan variasi kombinasi bahan tambahan, sehingga dapat digunakan untuk memproduksi suatu sediaan yang memenuhi syarat (Bolton, 1997).

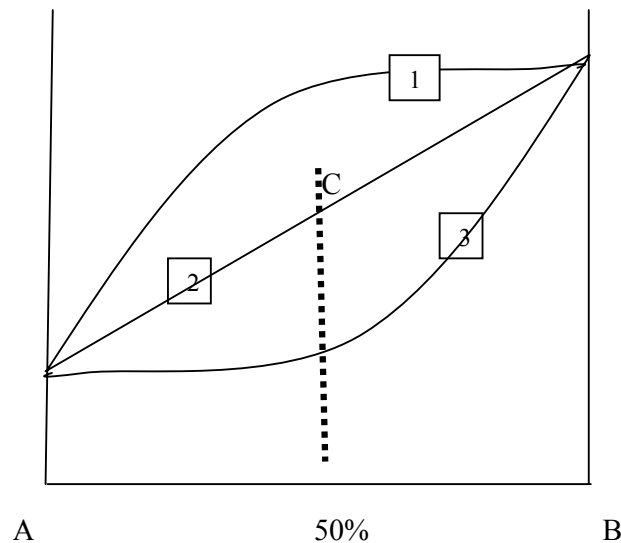
Suatu formula merupakan campuran yang terdiri dari beberapa komponen. Setiap perubahan fraksi dari salah satu komponen dari campuran akan merubah sedikitnya satu variabel atau bahkan lebih fraksi komponen lain. Jika X_1 adalah fraksi dari komponen satu dalam campuran fraksi maka:

$$0 \leq X_i \leq 1 \text{ dimana, } i=1,2,\dots,q \dots \dots \dots (1)$$

Campuran akan mengandung sedikitnya satu komponen dan jumlah fraksi semua komponen adalah tetap, ini berarti :

$$X_1 + X_2 + \dots + X_q = \dots \dots \dots (2)$$

Area yang menyatakan semua kemungkinan kombinasi dari komponen-komponen dapat dinyatakan oleh interior dan garis batas dari suatu gambar dengan q tiap sudut dan q-1 dimensi. Semua fraksi dari kombinasi 2 campuran dapat dinyatakan sebagai garis lurus.



Gambar 2. Simplex Lattice Design model linear (Armstrong dan James, 1996)

Untuk dua komponen ($q=2$), maka dinyatakan sebagai satu dimensi yang merupakan gambar garis lurus seperti terlihat pada gambar 2. Titik A (Gambar 2) menyatakan suatu formula yang hanya mengandung komponen A, titik B menyatakan suatu formula yang hanya mengandung komponen B, sedangkan garis AB menyatakan semua kemungkinan campuran A dan B. Titik C (Gambar 2) menyatakan campuran 0,5 komponen A dan komponen B.

Kurva 1 (Gambar 2) menunjukkan bahwa adanya interaksi yang positif, yaitu masing-masing komponen saling mendukung. Kurva 2 menunjukkan bahwa tidak ada interaksi, yaitu masing-masing komponen tidak saling mempengaruhi, sedangkan kurva 3 menunjukkan bahwa adanya interaksi yang negatif, yaitu masing-masing komponen saling meniadakan (Armstrong dan James, 1996).

Hubungan fungsional antara respon (variabel tergantung) dengan komposisi (variabel bebas) dinyatakan dengan persamaan :

$$Y = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_{12} X_1 X_2 \dots\dots\dots(3)$$

Y = respon

X_1 dan X_2 = fraksi dari tiap komponen

β_1 dan β_2 = koefisien regresi dari X_1, X_2

β_{12} = koefisien regresi dari interaksi X_1-X_2

Untuk $q=2$, maka persamaan (4) berubah menjadi : $X_1 + X_2 = 1$

Koefisien diketahui dari perhitungan regresi dan y adalah respon yang diinginkan. Nilai X_1 ditentukan, maka nilai X_2 dapat dihitung. Setelah semua nilai didapatkan dimasukkan ke dalam garis maka akan didapatkan contour plot yang diinginkan (Amstrong and James, 1996).

Dalam optimasi *Simplex Lattice Design* ini digunakan program *Design Expert 7*. Data yang didapat dari percobaan dimasukkan ke dalam program *Design Expert 7* kemudian diberi pembobotan yang sesuai berdasarkan besar kecilnya pengaruh dari respon uji. Selanjutnya akan didapat formula optimum dan dilakukan uji verifikasi yang nantinya hasil uji diolah dengan program SPSS versi 16 dengan uji *one sample t-test* dan dapat diketahui ada tidaknya perbedaan yang bermakna dari masing-masing formula.

E. Landasan Teori

Formulasi captopril menjadi sediaan tablet *dispersible* dimaksudkan agar didapatkan onset yang lebih cepat dari pada dibuat dalam sediaan lain sehingga pasien dengan penyakit hipertensi segera dapat ditangani. Selain itu mempermudah dalam penggunaan dan meningkatkan kepatuhan pasien.

Pada pembuatan tablet *dispersible*, bahan penghancur dan bahan pengisi mempunyai peranan penting disamping zat aktif dan bahan tambahan lainnya. Bahan penghancur ditambahkan untuk memudahkan pecahnya dan hancurnya tablet ketika kontak dengan medium air. Explotab[®] merupakan *superdisintegrant* yang terbentuk dari modifikasi serbuk amilum yaitu suatu karboksimetil amilum. Biasanya digunakan dalam konsentrasi rendah 2%-8%. Explotab[®] bila terkena air akan mengembang akibatnya granul/partikel penyusun tablet akan terdesak dan akhirnya hancur (mekanisme *swelling*) (Edge dan Miller, 2006). Explotab mempunyai daya pengembangan yang tinggi sehingga dapat mempercepat proses

hancurnya tablet (Edge dan Miller, 2006). Semakin besar bahan penghancur maka tablet akan semakin rapuh dan waktu hancur akan semakin cepat.

Bahan pengisi digunakan untuk memperbaiki kompresibilitas dan sifat alir bahan aktif yang sulit dikempa serta memperbaiki daya kohesi sehingga dapat dikempa langsung dan meningkatkan sifat alir. Sifat kelarutan dan kompresibilitas dari bahan pengisi akan mempengaruhi kecepatan mekanisme disintegrasi (Sulaiman, 2007). Bahan pengisi yang larut akan menyebabkan peningkatan viskositas cairan penetrasi sehingga dapat menurunkan efektivitas daya mengembang bahan penghancur sedangkan bahan pengisi yang tidak larut akan menghasilkan daya disintegrasi yang cepat (Sulaiman, 2007). Avicel PH 102 (mikrokristalin selulosa) digunakan sebagai bahan pengisi yang 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 kompaktilitas (Sheth and Shangraw, 1980).

Pembuatan formula dilakukan dengan optimasi model *simplex lattice design* untuk mendapatkan formula yang menghasilkan tablet dengan sifat fisik yang optimum. Formula tablet optimum dengan kombinasi Explotab[®] sebagai bahan penghancur dan Avicel PH 102 sebagai bahan pengisi dengan konsentrasi tertentu dapat membentuk tablet yang berkualitas dengan sifat fisik tablet yang optimum.

F. Hipotesis

Kombinasi bahan penghancur Explotab[®] dan bahan pengisi Avicel PH 102 akan mempengaruhi sifat alir dan sifat fisik tablet *dispersible* captopril dengan semakin banyak Avicel PH 102 akan menaikkan sudut diam, keseragaman bobot, kerapuhan, waktu terdispersi dan waktu pembasahan serta menurunkan kecepatan alir, dan kekerasan, dan pada konsentrasi tertentu kombinasi Explotab[®] dan Avicel PH 102 akan memberikan sifat alir dan sifat fisik tablet *dispersible* captopril yang optimal.