

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. *Effervescent*

Effervescent didefinisikan sebagai timbulnya gelembung gas dari cairan sebagai hasil reaksi kimia antara asam dan basa. Sediaan *effervescent* merupakan metode yang nyaman untuk pemberian sejumlah zat aktif atau bahan kimia yang telah diukur sebelumnya dengan disolusi relatif (Siregar & Wikarsa 2010). Tablet adalah sediaan padat yang mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi. Sebagian besar tablet dibuat dengan cara dikempa dan merupakan sediaan yang paling banyak digunakan.

Tablet *effervescent* merupakan tablet berbuih yang dibuat dengan cara kompresi granul yang mengandung garam *effervescent* atau bahan lain yang mampu melepaskan gas ketika bercampur dengan air. Reaksi kimia antara asam dan natrium bikarbonat akan membentuk garam natrium dari asam dan menghasilkan gas karbondioksida (CO₂) (Hadisoewignyo dan fudholi 2013). Pemilihan bahan dalam pembuatan tablet *effervescent* sangat penting dilakukan untuk menentukan kandungan kelembapan. Reaksi yang paling sering digunakan untuk desintegrasi tablet dalam suatu formula sediaan *effervescent* adalah sumber asam yang larut dalam suatu logam alkali karbonat untuk menghasilkan gas karbondioksida yang bertindak sebagai desintegrant tablet. Reaksi ini juga terjadi apabila adanya kandungan air dalam jumlah kecil yang terikat dalam bahan mentah untuk formulasi. Reaksi tersebut membuat sediaan menjadi tidak stabil secara fisik. Tablet *effervescent* sebaiknya menggunakan bahan mentah dalam keadaan anhidrat dengan kelembapan yang rendah atau tidak ada kelembapan yang diabsorpsi (Siregar & wikarsa 2010).

1. Keuntungan

Sediaan *effervescent* mempunyai berbagai keuntungan antara lain memberi cita rasa yang menyenangkan karena adanya karbonasi sehingga mampu menutup rasa zat aktif yang pahit, mudah digunakan setelah dilarutkan, dan nyaman, pengemasan dapat dilakukan secara individual untuk mencegah masuknya

kelembaban sehingga menghindari ketidakstabilan kandungan saat masa penyimpanan, dapat diberikan pada pasien yang sukar menelan tablet atau kapsul, zat aktif yang tidak stabil saat disimpan dalam bentuk sediaan cair akan lebih stabil dalam sediaan *effervescent* (Siregar & Wikarsa 2010)

2. Keterbatasan

Sediaan *effervescent* juga memiliki beberapa keterbatasan antara lain Pembuatan tablet *effervescent* dengan zat aktif yang kurang menyenangkan relatif lebih sulit karena harus memproses zat aktif agar membuat cita rasa yang cukup menyenangkan, Masalah yang dihadapi saat pembuatan tablet *effervescent* adalah pengendalian suhu dan kelembaban ruangan untuk mempertahankan kestabilan produk selama pembuatan, penyimpanan, dan penggunaan oleh pasien, Harga relatif lebih mahal dari pada tablet konvensional (Siregar & Wikarsa 2010)

3. Bahan tambahan *effervescent*

3.1 Bahan pengisi. Berdasarkan sifat-sifat dalam suatu tablet *effervescent*, biasanya sedikit pengisi perlu ditambahkan. Bahan *effervescent* sendiri biasanya diperlukan dalam kuantitas yang cukup besar untuk menghindari penggunaan pengisi untuk mencapai bobot sediaan yang dikehendaki. Natrium bikarbonat merupakan salah satu pengisi yang bermanfaat dan murah, *effervescent* ekstra (tambahan) dan efek pH larutan tidak menimbulkan masalah. Bahan lain selain natrium bikarbonat yang dianggap mudah larut, tersedia dalam ukuran partikel yang serupa dengan bahan lain dalam sediaan adalah natrium klorida dan natrium sulfat. Kedua zat ini relatif padat dan mungkin berguna dalam memproduksi tablet yang lebih padat jika dikehendaki (Siregar & Wikarsa 2010).

3.2 Bahan pengikat. Pengikat adalah bahan yang membantu mengikat bahan lain bersama-sama. Kebanyakan tablet *effervescent* terutama terdiri dari zat-zat yang diperlukan untuk menghasilkan *effervescent* atau untuk melaksanakan fungsi tablet. Biasanya hanya sedikit tempat untuk eksipien, yang diperlukan dalam konsentrasi besar agar efektif. Polivinilpirolidon (PVP) adalah pengikat yang efektif untuk tablet *effervescent*. Zat ini biasanya ditambahkan pada serbuk yang akan digranulasi dalam keadaan kering kemudian dibasahi dengan

cairan penggranulasi, atau dalam suatu larutan dengan air, alkohol, atau cairan penggranulasi hidroalkohol (Siregar & Wikarsa 2010).

3.3 Lubrikan. Lubrikan merupakan salah satu bahan yang paling penting dalam tablet *effervescent* karena tanpa bahan ini produksi tablet *effervescent* pada alat kecepatan tinggi tidak akan mungkin. Lubrikan intrinsik diberikan oleh zat-zat yang langsung ditambahkan ke tablet ketika mengerjakan granulasi. Garam magnesium, kalsium, dan garam seng dari asam stearat adalah zat yang paling efisien dan biasa digunakan. Konsentrasi 1% atau kurang biasanya efektif. Lubrikan ekstrinsik merupakan suatu mekanisme yang berlaku sebagai zat lubrikan pada permukaan alat penabletan selama pemrosesan. Secara umum suatu lubrikan yang sempurna atau adjuvan untuk sediaan *effervescent* harus nontoksik, tidak berasa dan larut air (Siregar & Wikarsa 2010).

4. Metode pembuatan tablet *effervescent*

Pada proses pembuatan tablet *effervescent* dibutuhkan kondisi khusus dimana nilai RH (*Relative Humidity*) maksimum yang memenuhi persyaratan yaitu 25% pada suhu 25 °C (Banker & Christopher 1990). Kondisi khusus diperlukan untuk menghindari reaksi *effervescent* dini dan melekatnya bahan pada mesin cetak selama proses pembuatan akibat pengaruh dari kelembapan, karena kondisi yang lembab dapat menginisiasi reaksi pembentukan gas CO₂.

Secara umum pembuatan tablet *effervescent* dibagi menjadi :

4.1 Metode kering (*Dry Method*). Metode kering ini umumnya digunakan untuk zat-zat yang tidak tahan lembab atau panas serta rusak bila interaksi dengan air. Metode ini meliputi cetak langsung dan granulasi kering

4.1.1 Cetak langsung. Pembuatan tablet *effervescent* dengan mengempa langsung campuran zat aktif dan eksipien tanpa perlakuan terlebih dahulu. Metode ini merupakan metode yang paling mudah, praktis dan cepat dalam pengerjaannya.

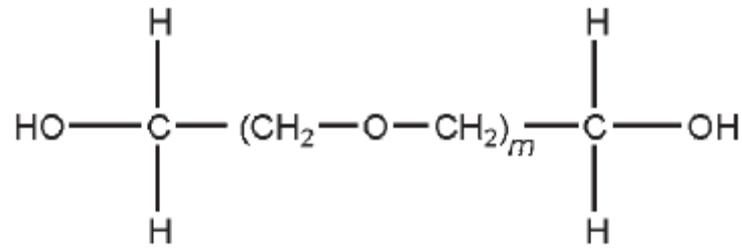
4.1.2 Granulasi kering. Pembuatan tablet dengan memproses bahan aktif dan eksipien dengan mengempa campuran bahan kering menjadi massa padat yang selanjutnya dipecah untuk menghasilkan granul atau partikel serbuk yang besar. Granul yang dihasilkan akan dicetak menjadi tablet.

4.2 Granulasi Basah. Metode ini biasa digunakan untuk bahan aktif yang tahan air dan kelembapan. Metode granulasi basah merupakan metode yang masih banyak dipakai untuk zat aktif yang sulit untuk dicetak langsung karena sifat aliran dan kompresibilitasnya rendah. Prinsip pada metode ini adalah memisahkan granul asam dan granul basa, kemudian masing-masing granul dibasahi dengan larutan pengikat sampai tingkat kebasahan tertentu. Granul kemudian diayak lalu dikeringkan. Granul yang telah kering diayak kembali lalu dicetak menjadi tablet. Pemisahan antara granul asam dan basa ini bertujuan untuk mencegah terjadinya reaksi *effervescent*.

B. Dispersi Padat

Dispersi padat didefinisikan sebagai dispersi dari satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa inert atau matriks dalam teknik dispersi padat. Obat yang memiliki kelarutan rendah akan terdispersi ke dalam matriks hidrofilik yang akan meningkatkan disolusi obat (Godse *et al.* 2013). Dispersi padat merupakan salah satu metode yang dapat meningkatkan disolusi obat dan mampu memberikan bioavailabilitas yang lebih baik dari suatu obat (Suresh *et al.* 2013). Kelebihan dari dispersi padat adalah dapat mengurangi ukuran partikel, meningkatkan pembasahan partikel, meningkatkan porositas obat, mengurangi jumlah kristal dari obat dan merubahnya ke dalam bentuk amorf (Moga *et al.* 2012)

Pembawa yang digunakan secara luas dalam metode dispersi padat adalah polietilen glikol (PEG). Polietilen glikol (PEG) adalah polimer yang banyak digunakan dalam industri pangan, kosmetik, dan farmasi. PEG, secara kimiawi merupakan sekelompok polimer sintetik yang larut air dan memiliki kesamaan struktur kimia berupa adanya gugus hidroksil primer pada ujung rantai polieter yang mengandung oksietilen (-CH₂-CH₂-O-). Beberapa sifat utama dari PEG adalah stabil, tersebar merata, higroskopik (mudah menguap), dapat mengikat pigmen. PEG mempunyai berbagai macam konsentrasi, PEG dengan nilai BM 200 – 600 memiliki bentuk cair, sedangkan untuk PEG dengan BM > 1000 memiliki bentuk solid atau padatan. (Rowe *et al.* 2009).



Gambar 1. Polietilen glikol (Rowe *et al.* 2009)

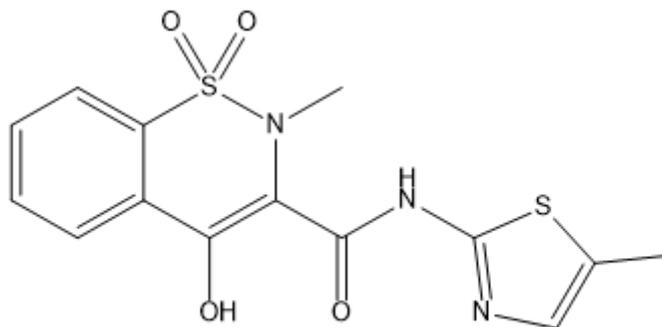
Polietilen glikol dapat digunakan dalam larutan air, alkohol atau hidroalkohol dengan berbagai pengikat sehingga diperoleh kombinasi pengikat lubrikan yang dapat digunakan dalam massa basah. Larutan juga dapat disemprotkan atau diatomisasi pada serbuk dalam suatu granulator lapis mengalir atau dalam alat pencampur (*twin-shell*) yang dilengkapi dengan vakum penghisap untuk menghilangkan pelarut. PEG 4000 dan PEG 6000 sering dibuat sebagai lubrikan dalam sejumlah formulasi tablet, tablet kunyah karena zat ini tidak reaktif dan aman.

Pembuatan dispersi padat dapat dilakukan dengan berbagai metode diantaranya metode peleburan, metode pelarutan, maupun kombinasi antara metode peleburan dan pelarutan. Metode peleburan dilakukan dengan cara campuran fisik antara obat dan pembawa larut air dipanaskan secara langsung hingga melebur. Cairan yang telah melebur kemudian didinginkan dan dipadatkan menggunakan *ice bath* sambil diaduk. Massa yang terbentuk kemudian dihancurkan, dihaluskan lalu diayak. Keuntungan dari metode ini adalah sederhana dan ekonomis. Metode pelarutan dilakukan dengan cara campuran fisik obat dan pembawa larut air dilarutkan dalam pelarut yang sesuai. Pemilihan pelarut didasarkan pada kelarutan kedua bahan. Metode peleburan – pelelehan dilakukan dengan cara bahan obat dilarutkan dalam pelarut yang sesuai kemudian dicampurkan secara langsung kedalam pembawa yang sudah dilelehkan, metode ini terbatas hanya untuk obat dengan dosis terapeutik dibawah 50 mg (Chiou & Riegelman 1971).

C. Monografi Bahan

1. Meloksikam

Meloksikam memiliki nama kimia 4-Hidroksi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazol) 2H-1,2-benzotiazin-3-karboksamida 1,1-dioksida ($C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$). Berat molekul 351,4 pKa 1 1,1 dan pKa 2 4,2 dan koefisien partisi dalam n-oktanol/air 3,43 (Moffat *et al.*, 2005). Meloksikam mempunyai pemerian berbentuk serbuk berwarna kuning, praktis tidak larut dalam air, sedikit larut dalam aseton, sangat larut dalam etanol 96% dan metanol (Vallender *et al.* 2009). Meloksikam merupakan golongan obat AINS yang dapat digunakan dalam pengobatan *arthritis, rheumatic, osteoarthritis*, dan penyakit sendi lainnya. Meloksikam bekerja secara lebih poten menghambat sintesis *enzimsiklooksigenase 2* (COX-2). Enzim ini berperan mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin H_2 yang merupakan mediator inflamasi. Meloksikam mempunyai keuntungan yaitu waktu paruhnya yang panjang sehingga memungkinkan untuk pemberian dosis sekali dalam sehari. Studi kelarutan meloksikam menyebutkan meloksikam praktis tidak larut dalam air dengan kelarutan dalam air hanya sebesar $12\mu\text{g/mL}$ (Elbari *et al.* 2012).



Gambar 2. Struktur Meloksikam

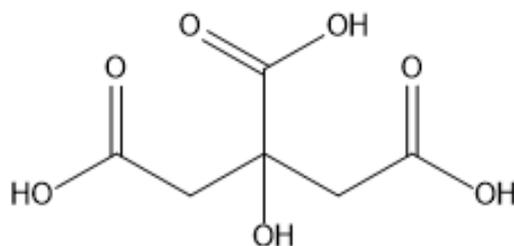
Bioavailabilitas meloksikam dinyatakan cukup baik yaitu sebesar 89%, tetapi meloksikam tidak dapat larut dalam air yang menyebabkan absorpsi dan disolusinya terhambat. Hal tersebut menyebabkan onset meloksikam akan tertunda (Singh & Singh 2009). Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification*

System (BCS), meloksikam merupakan golongan obat BCS kelas II. Obat dengan golongan ini memiliki karakteristik kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang tinggi. Kelarutan suatu obat berpengaruh terhadap laju disolusi obat, sehingga laju disolusi obat menjadi *rate limiting step*-nya golongan obat BCS kelas II yang mempengaruhi absorpsi obat (Khusna *et al.* 2015). Dosis yang digunakan dalam pengobatan jangka panjang yaitu 7,5 mg/hari. Penggunaan meloksikam secara oral menyebabkan efek samping berupa pendarahan pada pasien dengan tukak lambung, mual, dan infeksi saluran cerna.

2. Komponen bahan *effervescent*

Reaksi asam *effervescent* dapat diperoleh dari tiga sumber yaitu asam makanan, asam anhidrat, dan garam asam. Asam makanan merupakan asam yang paling umum digunakan karena secara alami digunakan sebagai bahan tambahan makanan (Siregar & wikarsa 2010).

2.1 Asam sitrat. Asam sitrat adalah bahan yang paling umum digunakan. Asam sitrat mudah didapat, relatif murah, sangat mudah larut dan memiliki kekuatan asam yang tinggi, tersedia dalam bentuk anhidrat atau monohidrat berkualitas makanan. Asam sitrat mudah larut dalam etanol. Asam sitrat monohidrat mencair pada suhu 100 °C. Asam ini kehilangan air pada suhu 75°C, menjadi anhidrat pada suhu 135°C dan melebur pada suhu 153°C. Pada kelembaban relatif rendah dari 65%, dan mengembang pada suhu 25°C (Siregar & wikarsa 2010).



Gambar 3. Asam sitrat

2.2 Natrium bikarbonat. Natrium bikarbonat merupakan sumber utama gas karbondioksida dalam sistem *effervescent*. Senyawa ini larut sempurna dalam air, tidak higroskopis, tidak mahal, banyak tersedia di pasaran, dapat dimakan dan digunakan secara luas pada kelembaban relatif dibawah 80 % (pada suhu kamar, kandungan kelembapan kurang dari 1 %). Natrium bikarbonat pada kelembaban relatif diatas 85% zat ini mengabsorpsi air dalam jumlah yang berlebihan dan dapat mulai terurai. Kelarutan dalam air adalah 1 bagian dalam 11 bagian pada suhu 20°C dan tidak larut dalam etanol 96% pada suhu 20°C (Siregar & Wikarsa 2010).

3. Pearlitol ® 400 DC

Pearlitol merupakan nama merek dari manitol. Pearlitol merupakan pengisi untuk tablet kempa langsung atau granulasi kering yang larut dalam air. Pearlitol merupakan pengisi berbentuk granul dengan kelas butiran menengah untuk kompresi langsung, tidak berbau yang baik untuk tablet jika menginginkan rasa yang menyenangkan, sedikit manis, halus, dingin, dan memiliki aktivitas rasa mulut yang menyenangkan dalam sediaan tablet. Pearlitol stabil dalam keadaan kering dan dalam larutan berair (Rowe *et al.* 2012).

4. Sodium Stearil Fumarat

Sodium stearil fumarat atau fumaric acid merupakan lubrikan yang biasa digunakan untuk sediaan kapsul dan tablet dengan konsentrasi sebesar 0,5-2% w/w. Sodium stearil fumarat adalah bubuk putih halus dengan aglomerat dari partikel berbentuk lingkaran yang datar. Sodium stearil fumarat stabil dalam suhu kamar dan harus disimpan dalam wadah tertutup baik. Sodium stearil fumarat dihasilkan dari reaksi stearil alkohol dengan anhidrida maleat. Produk ini kemudian mengalami langkah isomerisasi diikuti oleh garam pembentukan untuk menghasilkan sodium stearil fumarat. Sodium stearil fumarate mempunyai sifat sedikit hidrofobik daripada magnesium stearat atau asam stearat dan memiliki lebih sedikit efek retardant pada pembubaran tablet daripada magnesium stearat. Sodium stearil fumarat digunakan dalam formulasi sediaan oral dan tidak bersifat toksik ataupun menyebabkan iritasi. Studi metabolik sodium stearil fumarate pada

tikus dan anjing menunjukkan bahwa sekitar 80% diserap dan 35% dimetabolisme secara cepat (Rowe *et al.* 2009).

D. Uji Mutu Fisik Tablet

1. Uji Keseragaman bobot

Pengujian keragaman bobot dipersyaratkan bila tablet yang diuji tidak bersalut dan mengandung 50 mg atau zat aktif lebih dari satu yang merupakan 50% atau lebih dari bobot satuan sediaan. Prosedur dan persyaratan dapat dibaca dalam FI. Ed IV, halaman 999 (Siregar & Wikarsa 2010).

2. Waktu larut

Waktu larut menunjukkan banyaknya waktu yang dibutuhkan oleh tablet dalam suatu ukuran saji untuk dalam larut sempurna dalam volume pelarut tertentu. Menurut Mohrle (1989) waktu larut serbuk bekisar antara 1-2 menit. Pengujian waktu larut yang menggunakan tablet, diuji dalam suatu gelas menggunakan 3 tablet dengan ukuran gelas yang dapat merendam seluruh bagian tablet. Waktu larut tablet *effervescent* yaitu kurang dari 5 menit pada suhu 25 °C (Mohrle 1989)

3. Uji stabilitas

Prinsip persamaan kinetik Arrhenius dapat diterapkan pada data yang diperoleh dari pengujian tiap tablet. Tablet yang disegel kedap udara dalam suatu kantong ukuran baku yang dilapisi kertas timah. Kantong-kantong tersebut ditempatkan pada suhu 25, 37, 45, dan 60 °C. Ketebalan tablet dan kantong kertas timah diukur dan dicatat. Apabila terjadi peruraian, sejumlah kecil gas karbondioksida akan dilepaskan ke dalam kantong dan mengakibatkan kantong menggelembung (siregar & wikarsa 2010).

E. Uji Sifat Fisik Granul

1. Kelembaban

Kelembaban merupakan hal penting yang perlu diperhatikan dalam pembuatan bentuk sediaan farmasi. Pembuatan tablet *effervescent* sebaiknya dilakukan pada ruangan dengan kelembaban relatif dibawah 25%. Kandungan

lembab yang terlalu banyak akan menyebabkan reaksi dini dalam sistem *effervescent* (Mohrle, 1989). Kandungan lembab ideal pada sediaan *effervescent* berkisar 0,4% - 0,7% (Fauset *et al.* 2000)

2. Uji disolusi

Disolusi merupakan proses suatu zat solid memasuki pelarut untuk menghasilkan suatu larutan. Disolusi secara singkat didefinisikan sebagai suatu solid yang melarut. Bentuk sediaan farmasetik solid dan bentuk sediaan sistem terdispersi solid dalam cairan setelah dikonsumsi kepada seseorang akan terlepas sediaanannya dan mengalami disolusi dalam media biologis, diikuti dengan absorpsi zat aktif kedalam sirkulasi sistemik dan akhirnya menunjukkan respon klinis.

F. Metode *Factorial Design*

Metode *factorial design* adalah aplikasi persamaan regresi yaitu teknik untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. Metode ini dapat menentukan formula optimum suatu sediaan, sehingga dapat dilihat efek konsentrasi pada tiap-tiap faktor dan hasil interaksi dari kedua faktor tersebut (Bolton & Charles 2010). Analisis menggunakan *factorial design* dikenal dengan faktor, level atau aras, respon efek dan interaksi.

1. Faktor

Faktor merupakan variabel yang dapat mempengaruhi respon seperti temperatur, lubrikan, konsentrasi, obat dan sebagainya. Faktor dapat berupa kualitatif dan kuantitatif. Faktor kualitatif ditetapkan dengan nama antara lain zat aktif, bahan dan pelarut, sedangkan untuk faktor kuantitatif ditetapkan dengan angka atau nilai (Bolton & Charles 2010).

2. Level

Level atau aras adalah nilai ketetapan untuk faktor. Level atau aras perlu ditetapkan pada *factorial design* meliputi level tinggi dan level rendah. Desain formula optimum dari faktor yang dominan secara signifikan berpengaruh terhadap respon yang dihasilkan. Metode *factorial design* dua level dan dua faktor

perlu dilakukan empat percobaan ($2^n \rightarrow 2^2 = 4$, angka dua menunjukkan level dan n menunjukkan faktor). Rumus yang digunakan untuk analisis dua level dan dua faktor adalah:

$$Y = b_0 + b_1(A) + b_2(B) + b_{12}(AB) \dots \dots \dots (1)$$

Y = respon hasil atau sifat yang diamati

(A) (B) = level faktor A dan B, yang nilainya antara -1 sampai +1

b_0, b_1, b_2, b_{12} = koefisien

Nilai level harus berada dalam rentang baku -1 sampai +1, sehingga nilai yang sesungguhnya harus dirubah dahulu menjadi bentuk yang berada dalam rentang tersebut. Cara pengubahan dengan menggunakan persamaan:

$$X = \frac{X' - \text{rata rata dua level}}{\frac{1}{2} \times \text{perbedaan level}} \dots \dots \dots (2)$$

X = level dalam bentuk baku

X' = nilai sesungguhnya.

3. Respon dan efek

Respon adalah hasil terukur yang diperoleh dari percobaan yang telah dilakukan. Perubahan respon dapat disebabkan adanya variasi level. Respon yang ingin diukur harus dapat dikuantitaifkan. Efek adalah perubahan respon yang disebabkan oleh berubahnya level faktor. *Main effect* merupakan rata-rata respon pada level rendah (Bolton & Charles 2010).

4. Interaksi

Interaksi dapat bersifat sinergis atau antagonis. Sinergis berarti hasil interaksi tersebut mempunyai efek yang lebih besar dari penjumlahan efek masing – masing faktor, sebaliknya antakonis berarti hasil interaksi memiliki efek yang lebih kecil dari penjumlahan masing-masing efek faktor (Bolton & Charles 2010).

G. Landasan Teori

Meloksikam merupakan golongan obat BCS kelas II. Obat dengan dengan golongan ini memiliki karakteristik kelarutan yang rendah dan permeabilitas yang tinggi. Kelarutan suatu obat berpengaruh terhadap laju disolusi obat sehingga

akan mempengaruhi absorpsi dari obat (Khusna *et al.* 2015). Teknik yang dikembangkan untuk menutupi kekurangan dari meloksikam adalah dibuat menjadi sediaan *effervescent*. Tablet *effervescent* merupakan tablet berbuih yang dibuat dengan cara kompresi granul yang mengandung garam *effervescent* atau bahan lain yang mampu melepaskan gas ketika bercampur dengan air. Reaksi yang terjadi pada pelarutan tablet *effervescent* adalah reaksi antara senyawa asam dan senyawa karbonat untuk menghasilkan gas CO₂. Gas yang terbentuk dapat memberikan rasa segar, sehingga rasa getir dapat tertutupi dengan adanya CO₂ dan pemanis (Ansel 1989).

Komponen *effervescent* memiliki sifat yang higroskopis dan mudah bereaksi dengan adanya air, sehingga kelembaban merupakan hal yang penting diperhatikan dalam pembuatan tablet *effervescent*. Proses pembuatan tablet *effervescent* sebaiknya dilakukan pada ruangan dengan kelembaban relatif dibawah 25%. Kandungan lembab yang banyak menyebabkan reaksi prematur dalam sistem *effervescent* (Mohrle 1989). Upaya mencegah terjadinya reaksi prematur dalam sistem *effervescent* perlu ditambahkan suatu pengikat antara komponen *effervescent*, salah satu caranya dengan menggunakan dispersi padat.

Dispersi padat didefinisikan sebagai dispersi dari satu atau lebih bahan aktif dalam pembawa inert atau matriks. Komponen pembawa dapat menggunakan Polietilena glikol (PEG) 4000. Metode ini merupakan metode yang efektif untuk meningkatkan kelarutan meloksikam. PEG selain dapat meningkatkan kelarutan juga digunakan untuk meningkatkan kestabilan pada tablet *effervescent* dengan mengikat asam. Asam yang diikat dengan PEG akan menurunkan interaksi antara asam dan basa sehingga tidak terbentuk gas karbondioksida (Siregar & Wikarsa 2010).

Sumber asam akan menghasilkan reaksi *effervescent* yang baik bila digunakan pada rentang konsentrasi 25% - 40 % dari berat bobot tablet (Wehling & Fred 2004). Konsentrasi antara asam dan basa akan bereaksi sempurna jika dihitung menggunakan stoikiometri dengan perbandingan asam : basa ; 1 : 3 mol.

Variasi konsentrasi komponen *effervescent* dan PEG 4000 diperoleh dari program *factorial design* dengan aras atas (+1) dan aras bawah (-1).

Penelitian yang dilakukan oleh Najmuddin *et al.* (2010), menunjukkan adanya peningkatan disolusi dari dispersi padat ketokonazole dengan pembawa PEG 4000 dengan rasio 1:1. Uji disolusi dilakukan selama 80 menit dan terjadi pelepasan ketokonazole sebesar 89,86% dengan sistem dispersi padat menggunakan PEG 4000. Uji disolusi dengan ketokonazol murni hanya memperoleh pelepasan sebesar 40,61% selama 80 menit.

Meloksikam menurut FI V mempunyai toleransi dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 70 % dari jumlah yang tertera dalam etiket, sehingga pembuatan *effervescent* dengan metode dispersi padat dengan PEG 4000 diharapkan selain mampu mencegah reaksi prematur antara komponen *effervescent* juga mampu menaikkan kelarutan dan disolusi pada ment ke 5 (Q5) dari meloksikam serta kestabilan tablet.

Kompisisi komponen *effervescent* dan PEG 4000 sangat mempengaruhi sifat fisik dan kimiawi sediaan *effervescent* yang dihasilkan berupa kelembaban, disolusi (Q5), sudut diam, waktu larut, kekerasan, stabilitas tablet dan keseragaman bobot tablet. Komposisi yang optimum diperoleh dari optimasi menggunakan metode desain faktorial. Metode faktorial desain adalah aplikasi persamaan regresi yaitu teknik untuk memberikan model hubungan antara variabel respon dengan satu atau lebih variabel bebas. Metode ini dapat menentukan formula optimum suatu sediaan, sehingga dapat dilihat efek konsentrasi pada tiap-tiap faktor dan hasil interaksi dari kedua faktor tersebut (Bolton & Charles 2010).

H. Hipotesis

Pertama, kombinasi komponen *effervescent* dan PEG 4000 akan menghasilkan konsentrasi optimum berdasarkan program *farctorial design* menggunakan parameter kritis berupa peningkatan kelembaban, disolusi (Q3), (DE₁₅) dan peningkatan Kelarutan.

Kedua, karakterisasi tablet *effervescent* meloksikam yang dibuat berdasarkan konsentrasi optimum komponen *effervescent* dan PEG 4000 akan berpengaruh terhadap waktu larut, stabilitas tablet dan keseragaman bobot.