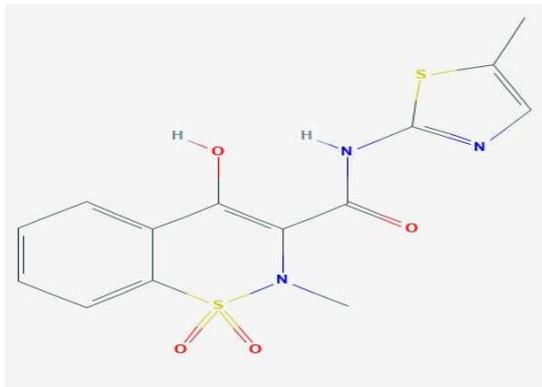


BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Meloksikam

Struktur molekul meloksikam menurut PubChem (2018) dapat dilihat pada gambar 1.



Gambar 1. Struktur Meloksikam (PubChem 2018)

Meloksikam memiliki nama kimia 4-hidroksi-2-metil-N-(5-metil-2-tiazolil)-2H-1,2-benzotiazin-3-karboksamida-1,1-dioksida. Pemerian meloksikam berbentuk serbuk berwarna kuning pucat. Meloksikam memiliki rumus kimia $C_{14}H_{13}N_3O_4S_2$ dan berat molekul 351,4. Kelarutan meloksikam yaitu larut dalam dimetilformamida, sukar larut dalam aseton, sangat sukar larut dalam metanol dan etanol, dan praktis tidak larut dalam air (Depkes RI 2014). Titik lebur meloksikam $254^{\circ}C$ (Sweetman 2009).

Meloksikam merupakan salah satu obat AINS (Anti Inflamasi Non Steroid) dari golongan oksikam yang digunakan untuk pengobatan *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, dan penyakit sendi lainnya. Meloksikam bekerja secara lebih poten dalam menghambat sintesis enzim siklooksigenase 2 (COX-2) dibandingkan enzim siklooksigenase 1 (COX-1), enzim ini berperan dalam mengubah asam arakidonat menjadi prostaglandin H_2 yang merupakan mediator inflamasi. Keuntungan utama dari golongan oksikam adalah waktu paruh yang panjang sehingga memungkinkan untuk pemberian dosis sekali dalam sehari (The UK Health Departments 2009). Berdasarkan *Biopharmaceutical Classification*

System (BCS), meloksikam termasuk dalam golongan kelas 2 dengan karakteristik permeabilitas tinggi dan kelarutan rendah (Eroglu *et al.* 2010). 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). Kelarutan meloksikam dalam air adalah 12 µg/mL. Kelarutan yang rendah serta keterbasahan yang buruk menyebabkan meloksikam memiliki disolusi yang kurang baik sehingga berpengaruh pada variasi bioavailabilitasnya (Elbary *et al.* 2012).

B. Tablet *Effervescent*

Tablet *effervescent* merupakan sediaan tablet yang dibuat dengan cara pengempaan bahan-bahan aktif seperti asam sitrat dan natrium bikarbonat. Tablet *effervescent* akan menghasilkan reaksi kimia antara komponen asam dan basa apabila dimasukkan kedalam air, sehingga menghasilkan gas CO₂ (Fudholi & Hadisoewignyo 2013). Tablet *effervescent* merupakan metode yang nyaman untuk pemberian sejumlah zat aktif atau bahan kimia yang telah diukur sebelumnya dengan disolusi yang relatif cepat. Larutan *effervescent* berkilau, lezat, dan menyediakan zat aktif dalam bentuk larutan dengan ketersediaan hayati yang terjamin bagi orang yang sulit menelan tablet atau kapsul biasa (Siregar & Wikarsa 2010). Tablet *effervescent* merupakan salah satu bentuk sediaan tablet yang sesuai digunakan untuk pasien lanjut usia. Pasien lanjut usia banyak yang mengalami kesulitan menelan sehingga mereka akan menolak apabila diberikan obat dalam bentuk sediaan padat karena khawatir tersedak (Sari *et al.* 2018).



Asam sitrat Na. Bikarbonat Na. Sitrat Air Karbon dioksida

Berdasarkan reaksi diatas, dibutuhkan tiga molekul natrium bikarbonat untuk menetralkan satu molekul asam sitrat (Ansel 2011). Reaksi kimia *effervescent* antara asam dan natrium bikarbonat tidak dikehendaki terjadi sebelum *effervescent* dilarutkan, oleh karena itu kadar air bahan baku dan kelembaban lingkungan perlu dikendalikan tetap rendah untuk mencegah

ketidakstabilan produk (Lachman *et al.* 1994). Tablet *effervescent* memiliki berbagai keuntungan dan keterbatasan. Keuntungan tablet *effervescent* seperti ; memberi cita rasa menyenangkan karena karbonasi membantu menutup rasa zat aktif yang tidak menyenangkan, tablet mudah digunakan setelah dilarutkan, dapat digunakan oleh pasien yang sulit dalam menelan tablet atau kapsul, dan zat aktif yang tidak stabil apabila disimpan dalam larutan berair akan lebih stabil dalam tablet *effervescent*. Keterbatasan pada tablet *effervescent* meliputi ; proses pembuatan tablet *effervescent* dengan zat aktif yang rasanya tidak menyenangkan relatif sulit karena harus memproses zat aktif untuk membuat rasa yang cukup menyenangkan, harga tablet *effervescent* lebih mahal daripada harga non *effervescent* karena eksipien yang mahal, dan fasilitas produksi yang khusus (Siregar & Wikarsa 2010).

1. Bahan tambahan *effervescent*

1.1 Bahan pengisi. Bahan pengisi dimaksudkan untuk memperbesar volume tablet (Anief 2003). Bahan pengisi berfungsi untuk membuat kesesuaian bobot tablet dan memperbaiki kompresibilitas serta sifat alir bahan aktif. Bahan pengisi umumnya ditambahkan dalam rentang 5-80%, bergantung pada jumlah zat aktif dan bobot tablet yang diinginkan (Fudholi & Hadisoewignyo 2013). Natrium bikarbonat merupakan pengisi yang bermanfaat dan murah (Siregar & Wikarsa 2010). Bahan pengisi yang baik memiliki beberapa kriteria yaitu, tidak bereaksi dengan zat aktif dan eksipien lain, tidak memiliki aktivitas fisiologis dan farmakologis, mempunyai sifat fisika dan kimia yang konsisten, tidak mempengaruhi disolusi dan bioavailabilitas, tidak berwarna dan tidak berbau (Sulaiman 2007). Bahan pengisi yang biasa digunakan antara lain sukrosa, laktosa, amilum, manitol, sorbitol, dan bahan lain yang cocok (Lachman *et al.* 1994).

1.2 Bahan pelicin. Bahan pelicin merupakan bahan penting dalam pembuatan tablet *effervescent*. Konsentrasi efektif bahan pelicin dalam tablet *effervescent* biasanya 1% atau kurang (Siregar & Wikarsa 2010). Bahan pelicin berfungsi sebagai anti gesekan yang terjadi pada proses penabletan. Gesekan terjadi pada proses penabletan antara *punch* dan *die*. Bahan pelicin yang biasa

digunakan yaitu ; PEG 400, PEG 6000, PEG 8000 (2-10%), magnesium lauril sulfat dan natrium lauril sulfat (1-3%). Mekanisme bahan pelicin dalam memperbaiki sifat alir yaitu dengan cara penutupan atau pengisian permukaan partikel yang kasar atau berlekuk-lekuk sehingga permukaan partikel menjadi lebih licin dan partikel mudah mengalir (Fudholi & Hadisoewignyo 2013). Serbuk natrium benzoat dan PEG 8000 yang dimikronisasi merupakan lubrikan yang efektif larut dalam air (Siregar & Wikarsa 2010).

2. Pengolahan tablet *effervescent*

2.1 Granulasi basah. Prinsip untuk pembuatan granul pada tablet *effervescent* pada dasarnya sama dengan granulasi untuk tablet konvensional. Teknik granulasi basah melibatkan pencampuran bahan-bahan kering dengan cairan penggranulasi untuk menghasilkan massa yang mungkin bersifat plastik dan kohesif, dihaluskan sampai diperoleh distribusi ukuran partikel yang optimum dan dikeringkan untuk menghasilkan granul yang dapat dikempa. Granulasi yang lebih tidak konvensional untuk tablet *effervescent* yaitu dengan menambahkan cairan penggranulasi dalam jumlah yang sangat kecil (0,1-0,5%) pada suatu campuran partikel-partikel yang melekat longgar. Campuran yang berpenampilan seperti kering itu dikempa menjadi tablet, dan segera diikuti dengan pengeringan. Granulasi basah dapat disiapkan dengan tiga cara berbeda, yaitu dengan menggunakan panas, dengan cairan non reaktif, dan cairan reaktif (Siregar & Wikarsa 2010).

2.2 Granulasi kering. Granulasi kering dapat dikerjakan dengan peralatan pengolahan khusus yang dikenal sebagai kompaktor gulung (*roller compactor*) atau *chilsonator*. Mesin ini mengempa serbuk pencampur di antara dua rol besi tahan karat yang berputar berlawanan di bawah tekanan yang sangat kuat. Bahan hasil berbentuk pita rapuh atau lempengan, atau potong-potongan tergantung pada bentuk rol. Bahan yang dikempa dihaluskan menjadi ukuran yang sesuai untuk digunakan sebagai granul tablet. Prosedur granulasi kering yang lain pembongkahan (*slugging*), campuran serbuk dikempa menjadi bongkah atau tablet besar menggunakan peralatan kempa tablet besar dan kemudian digiling menjadi granul dengan karakteristik yang dikehendaki (Siregar & Wikarsa 2010).

2.3 Pengempaan (penabletan). Granul *effervescent* dikempa menjadi tablet dengan cara yang sama seperti granul tablet konvensional. Pengendalian proses yang biasa dilakukan adalah pengendalian bobot, ketebalan, dan kekerasan tablet. Masalah yang terjadi paling sering disebabkan oleh kurangnya ikatan (dibuktikan oleh laminasi atau kaping pada tablet) dan pelumasan yang tidak cukup (dibuktikan permukaan tablet sumbing dan melekat pada dinding lubang kempa). Kekerasan tablet turun seiring dengan kenaikan penyetelan tekanan. Pengurangan tekanan hendaknya menghasilkan kembali tablet dengan mutu yang diharapkan.

Bukti masalah pelumasan dapat dilihat dari hilangnya kehalusan dan kilauan pada permukaan tablet yang apabila dipegang, cahaya terlihat memantul dari permukaannya. Granul yang melekat pada penabletan akan menghasilkan lekukan-lekukan kecil pada permukaan tablet yang sering disebut sumbing, apabila tidak diatasi akan meningkatkan keparahan dan tablet tidak akan keluar dengan mudah dari lubang kempa. Modifikasi sistem pengikat dan pelumasan yang dikandung dalam formulasi dapat memberi solusi pada masalah ini (Siregar & Wikarsa 2010).

C. Dispersi Padat

Metode dispersi padat merupakan teknik untuk meningkatkan kelarutan suatu obat. Metode dispersi padat ini memberikan keuntungan pada golongan obat yang memiliki kelarutan buruk, dengan menggunakan pembawa yang umumnya bersifat larut dalam air. Metode ini disebabkan oleh partikel zat obat yang tersimpan pada daerah permukaan pembawa inert yang membantu menurunkan ukuran partikel dari obat dan meningkatkan kelarutannya (Kiran *et al.* 2009). Sistem dispersi padat merupakan salah satu metode yang cukup berhasil dalam memperbaiki kelarutan suatu obat yang sukar larut dalam air sehingga disolusi dan bioavailabilitas obat juga meningkat. Sistem dispersi padat didasarkan pada konsep bahwa bahan obat terdispersi di dalam pembawa atau polimer yang inert, biasanya menggunakan metil selulosa, urea, laktosa, asam sitrat, polivinil pirolidon (PVP), polietilen glikol (PEG) 4000 dan 6000 (Mogal *et al.* 2012).

Dispersi padat menggunakan pembawa PEG 6000 dibuat dengan metode pelelehan (Shenoy & Pandey 2008).

1. Keuntungan

Keuntungan utama dari dispersi padat adalah dapat meningkatkan kelarutan obat yang mempunyai kelarutan air buruk dalam komposisi sediaan dan menghasilkan penghancuran obat yang cepat sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas obat. Keuntungan lain dari dispersi padat yaitu ; mengurangi ukuran partikel pada keadaan terakhir, meningkatkan keterbasahan partikel.

2. Kelemahan

Kelemahan dari metode dispersi padat yaitu terutama terkait dengan ketidakstabilan. Ketidakstabilan terjadi pada penurunan laju disolusi dengan penyimpanan lama dan dapat stabil kembali melalui pencampuran fisik seperti penumbukan. Dispersi padat biasanya disusun dengan pembawa yang mudah larut air, memiliki titik leleh rendah, dan memiliki polimer sintesis seperti PVP, manitol, atau PEG (Belasaheb *et al.* 2014).

3. Metode pembuatan dispersi padat

3.1 Metode peleburan. Metode ini dilakukan dengan membuat campuran fisik antara senyawa aktif dan matriks larut air yang dipanaskan hingga melebur. Leburan didinginkan dengan cepat agar pada saat leburan memadat obat terjepap dalam lelehan matriks dengan cepat. Metode ini tidak menggunakan pelarut dalam proses pembuatannya sehingga relatif sederhana dan ekonomis, namun metode peleburan tidak bisa digunakan untuk obat atau matriks yang tidak stabil terhadap pemanasan (Swarbrick 2007).

3.2 Metode pelarutan. Metode ini dilakukan dengan membuat campuran fisik antara zat aktif dan matriks yang dilarutkan dalam pelarut yang sama kemudian pelarut diuapkan pada tekanan rendah. Kerugian metode ini adalah pada proses pembuatannya diperlukan biaya yang relatif lebih tinggi, penggunaan jumlah pelarut yang besar, kesulitan dalam proses penguapan pelarut secara sempurna, kesulitan dalam pemilihan pelarut yang cocok, dan kesulitan dalam pembuatan serbuk (Swarbrick 2007).

sangat mudah larut, memiliki kekuatan asam yang tinggi, tersedia sebagai granul halus, mengalir bebas, tersedia dalam bentuk anhidrat dan bentuk monohidrat berkualitas makanan. Bahan ini sangat higroskopis sehingga harus disimpan dengan hati-hati untuk mencegah pemaparan pada daerah dengan kelembapan yang tinggi jika bahan ini dikeluarkan dari wadah aslinya dan dikemas kembali dengan tidak sesuai (Siregar & Wikarsa 2010).

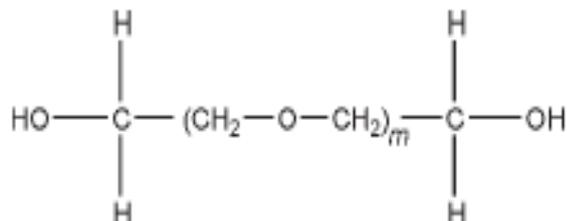
Asam sitrat monohidrat digunakan dalam penyusunan granul *effervescent*, sementara asam sitrat anhidrat secara luas digunakan dalam penyusunan tablet *effervescent* (Rowe *et al.* 2009). Pada kelembapan relatif kira-kira antara 65 dan 75%, asam ini mengabsorpsi sejumlah lembap yang signifikan (Siregar & Wikarsa 2010). Rentang penggunaan asam sitrat yang paling dapat diterima dalam komposisi sediaan *effervescent* adalah 25%-40% dari berat yang diinginkan (Wehling & Fred 2004).

2. Natrium bikarbonat

Natrium bikarbonat dalam sistem *effervescent* merupakan sumber utama karbondioksida dengan hasil kurang lebih 52%. Karbondioksida yang dihasilkan akan berperan dalam proses pemecahan dan pelarutan granul *effervescent*. Natrium bikarbonat larut sempurna dalam air, tidak mahal, dan banyak tersedia di pasaran dalam lima tingkat ukuran partikel dari serbuk halus sampai granul seragam yang mengalir bebas (Siregar & Wikarsa 2010) dan tidak higroskopis, sehingga akan mencegah penyerapan lembab berlebih dengan kandungan lembab kurang dari 1% pada suhu kamar (Purwandari 2007). Tablet *effervescent* dan granul natrium bikarbonat biasanya diformulasikan dengan asam sitrat atau asam tartrat (Rowe *et al.* 2009). Rentang penggunaan asam sitrat yang paling dapat diterima dalam komposisi sediaan *effervescent* adalah 25% - 40% dari berat yang diinginkan (Wehling & Fred 2004).

3. PEG 6000

Struktur molekul PEG 6000 menurut Rowe *et al.* (2009) dapat dilihat pada gambar 3.



Gambar 3. Struktur PEG 6000 (Rowe *et al.* 2009)

Polietilen glikol 6000 merupakan polimer etilen oksida yang memiliki formula sama, yaitu $\text{HOCH}_2(\text{CH}_2\text{OCH}_2)_n\text{CH}_2\text{OH}$; n menunjukkan jumlah rata-rata kelompok (gugus) oksietilen (Belasaheb *et al.* 2014). PEG 6000 memiliki bobot molekul 5600-6400, bentuk serbuk putih, licin, praktis tidak berbau, tidak berasa, mudah larut dalam air, metanol, kloroform, dan tidak larut dalam eter. Suhu lebur $56-63^\circ\text{C}$ dan suhu didih sekitar 250°C (Anwar 2013).

Formulasi tablet yang paling sesuai yaitu menggunakan PEG 6000 atau 8000, karena PEG dengan bobot molekul rendah dan titik cair lebih rendah (kurang dari 50°C) dapat meningkatkan pembentukan tablet yang memiliki pinggiran kasar berupa goresan secara vertikal (*binding*) dan terkupil (*picking*) selama proses pengempaan. Semakin tinggi persentase bahan dengan titik cair rendah maka akan semakin besar pula kecenderungan tablet untuk melekat dan terkupil. Penggunaan PEG berbobot tinggi dalam granulasi tidak menunjukkan keuntungan yang melebihi PEG 6000 dan 8000 dalam memperbaiki karakteristik pengempaan dan dalam meminimalisir pengulipan dan perlekatan (Siregar & Wikarsa 2010). Penggunaan PEG 6000 pada suatu formulasi dapat meningkatkan kekerasan yang dapat dicapai oleh banyak pembawa tablet kempa langsung dan dapat diterima untuk memperbaiki kompresibilitas beberapa granulasi yang tipis (Belasaheb *et al.* 2014).

4. Pearlitol® 400DC

Pearlitol® berfungsi sebagai *filler-binder* dengan manitol sebagai komponen penyusun utama (Prakash *et al.* 2011). Pearlitol® merupakan manitol dalam bentuk granul. Pearlitol® 400DC merupakan bahan tambahan yang baik untuk digunakan karena memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang baik.

Pearlitol tepat digunakan pada metode kempa langsung yang berfungsi sebagai bahan pengisi dan pengikat, serta dapat meningkatkan sifat alir dan kompresibilitas campuran serbuk (Roquette 2015).

Pemilihan Pearlitol® 400DC juga mempertimbangkan rasanya yang manis dan tidak memberikan tekstur berpasir sehingga tepat digunakan dalam formulasi yang diharapkan memiliki rasa yang menyenangkan. Kombinasi Pearlitol® 400DC dan *croscarmellose sodium* berpengaruh terhadap sifat fisik FDT hidroklorotiazid. Peningkatan proporsi Pearlitol® 400DC dapat meningkatkan kerapuhan dan waktu pembasahan (Christianti & Sulaiman 2016). Sifat higroskopisitas Pearlitol® 400DC yang rendah dapat memberikan keuntungan dalam formulasi, karena dapat digunakan bersama dengan zat aktif yang sensitif terhadap kelembaban. Umumnya, Pearlitol® 400DC digunakan sebanyak 10-905 b/b dalam formulasi tablet (Armstrong 2009).

5. Sodium stearil fumarate

Sodium stearyl fumarate adalah pelicin tablet yang sangat efektif. Tablet yang disiapkan dengan sodium stearyl fumarate memiliki dampak yang lebih kecil terhadap variasi kekerasan. Tablet natrium stearil fumarate memiliki waktu disintegrasi kurang dan itu merilis obat lebih efektif dengan waktu yang lebih sedikit dibandingkan dengan magnesium stearat dan talk. Konsentrasi 0,5 hingga 1,5% konsentrasi dari sodium stearil fumarat telah ditemukan menjadi sifat aliran yang sangat baik. Aspek masa depan termasuk, sodium stearyl fumarate adalah lembam, pelumas hidrofilik untuk semua bentuk sediaan oral padat dan memainkan peran yang sangat penting dalam semua jenis persiapan dilepas langsung, tablet disintegrasi oral dan pelarutan mulut (Kanugo & Mathur 2013). Menurut Fudholi dan Hadisoewignyo (2013) konsentrasi sodium stearil fumarate sebagai bahan pelicin dalam tablet *effervescent* antara rentang 0,5-2%.

F. Kempa Langsung

Metode kempa langsung merupakan suatu proses yang sederhana. Serbuk zat aktif dapat secara langsung dicampur dengan eksipien kemudian dikempa menjadi tablet. Kempa langsung merupakan metode pembuatan tablet yang paling

tepat karena metode ini menggunakan penanganan bahan-bahan paling sedikit dan tidak membutuhkan tahap pengeringan. Metode kempa paling efisien energi, paling cepat, dan paling ekonomis untuk memproduksi tablet. Harga bahan mentah untuk kempa langsung lebih mahal, tetapi penghematan biaya tenaga kerja, waktu, dan energi dapat dicapai dengan peniadaan granulasi, pengeringan, dan pembentukan ukuran bahan mentah yang sesuai (*sizing*). Kempa langsung tidak dapat dilakukan pada zat aktif dosis kecil, zat aktif dengan masalah keseragaman kandungan, dan zat aktif dosis besar yang tidak dapat dikempa langsung (Siregar & Wikarsa 2010). Pemilihan metode kempa langsung harus memperhatikan beberapa parameter yaitu homogenitas, kecenderungan terjadinya pengendapan, kemampuan mengalir, sifat kompresibilitas dan kompaktibilitas, serta sifat gesekan dan adhesi antar bahan (Harbir 2012).

G. Uji Mutu Fisik Granul

1. Uji disolusi

Pengujian ini menggunakan alat *disolution tester*. Uji disolusi digunakan untuk menentukan kesesuaian dengan persyaratan disolusi yang tertera dalam masing-masing monografi untuk sediaan tablet. Metode pada uji disolusi ada dua yaitu ; metode basket dan metode dayung. Metode basket menunjukkan suatu upaya untuk membatasi posisi bentuk sediaan untuk memberikan kemungkinan maksimum suatu antarpermukaan padat-cairan yang tetap. Metode dayung pada dasarnya terdiri dari atas batang dan daun pengaduk yang merupakan dayung berputar dengan dimensi tertentu sesuai dengan radius bagian dalam labu dengan dasar bundar. Metode ini mengatasi berbagai kelemahan dari metode basket berputar (Siregar & Wikarsa 2010).

2. Kelembaban

Kandungan lembab dapat mempengaruhi sifat fisika kimia sediaan *effervescent*. Keseimbangan kandungan air dapat mempengaruhi aliran dan karakterisasi kompresi serbuk, kekerasan granul, serta stabilitas obat. Persyaratan kandungan lembab tablet *effervescent* yaitu antara 0,4%-0,7% (Fausett *et al.* 2000). Mohrle (1989) menyatakan bahwa kelembaban ruangan pembuatan granul *effervescent* sebaiknya dikendalikan kurang dari 25% dan suhu 25°C.

3. Uji stabilitas granul

Stabilitas dapat didefinisikan sebagai tolak ukur dimana suatu produk untuk bertahan dalam batas yang ditetapkan dan sepanjang periode penyimpanan serta saat penggunaan, sifat, dan karakteristiknya sama dengan saat sediaan dibuat (Depkes RI 1995). Tujuan utama dari uji stabilitas adalah untuk identifikasi kondisi-kondisi penyimpanan stabil untuk obat dalam keadaan padat dan identifikasi dari bahan tambahan untuk suatu formulasi. Penentuan profil stabilitas keadaan padat dari senyawa dilakukan dengan menimbang dan menempatkan sampel-sampel dalam vial terbuka dan dipaparkan secara langsung pada berbagai temperatur, kelembaban, dan intensitas cahaya (Lachman *et al.* 2007).

H. Uji Mutu Fisik Tablet

1. Keseragaman bobot

Menurut Depkes RI (2014) tablet tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan sebagai berikut : ditimbang 10 tablet satu-persatu dan dihitung bobot reratanya. Tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata yang ditetapkan pada tabel, dan tidak boleh satupun tablet yang menyimpang dua kali lipat dari bobot rata-rata yang ditetapkan pada tabel 1.

Tabel 1. Persyaratan penyimpangan bobot tablet

Bobot rata-rata	Penyimpangan terhadap bobot rata-rata
kurang dari 50 mg	± 12%
50 mg – 100 mg	± 11%
100 mg – 300 mg	± 10%
300 mg – 1500 mg	± 9%
1500 mg – 3000 mg	± 8%
3000 mg – 6000 mg	± 7%
6000 mg – 9000 mg	± 6%
lebih dari 9000 mg	± 5%

2. Keseragaman kandungan

Keseragaman kandungan adalah parameter untuk menjamin bahwa kandungan zat aktif pada setiap tablet relatif seragam atau memiliki variasi yang kecil. Menurut Depkes RI (2014) mensyaratkan keseragaman kandungan pada sediaan tablet dikatakan terpenuhi apabila nilai penerimaan (NP) dari 10 tablet yang diuji lebih kecil atau sama dengan 15.

3. Waktu larut

Waktu larut tablet *effervescent* adalah waktu yang diperlukan oleh tablet *effervescent* supaya pecah menjadi bagian yang terlarut (Mohrle 1989). Waktu larut tablet *effervescent* kurang dari 5 menit pada suhu 25°C (British Pharmacopoeia Commission 2009). Menurut Depkes RI (2014) dinyatakan bahwa waktu melarut sempurna untuk dua tablet *effervescent* asetosal adalah 5 menit dalam 180 ml air pada suhu $17,5^{\circ} \pm 2,5^{\circ}C$.

4. Uji stabilitas tablet

Stabilitas dapat didefinisikan sebagai tolak ukur dimana suatu produk untuk bertahan dalam batas yang ditetapkan dan sepanjang periode penyimpanan serta saat penggunaan, sifat, dan karakteristiknya sama dengan saat sediaan dibuat (Depkes RI 1995). Tujuan utama dari uji stabilitas adalah untuk identifikasi kondisi-kondisi penyimpanan stabil untuk obat dalam keadaan padat dan identifikasi dari bahan tambahan untuk suatu formulasi. Penentuan profil stabilitas keadaan padat dari senyawa dilakukan dengan menimbang dan menempatkan sampel-sampel dalam vial terbuka dan dipaparkan secara langsung pada berbagai temperatur, kelembaban, dan intensitas cahaya (Lachman *et al.* 2007).

I. Metode *Factorial Design*

Metode *factorial design* dapat digunakan untuk mengetahui faktor dominan yang berpengaruh secara signifikan terhadap respon dalam suatu desain percobaan. Penggunaan faktorial desain memungkinkan untuk mengetahui interaksi antara faktor-faktor yang diuji (Bolton & Bon 2004). Beberapa istilah yang perlu dipahami yaitu faktor, level, dan respon. Faktor adalah variabel yang diterapkan, misalnya waktu, suhu, konsentrasi, dan macam-macam bahan. Faktor dapat bersifat kualitatif maupun kuantitatif. Program *Factorial design* dapat terdiri dari dua atau lebih faktor. Level adalah harga yang ditetapkan untuk faktor. Respon adalah hasil terukur yang diperoleh dari percobaan yang dilakukan. Perubahan dari respon dapat disebabkan oleh bervariasinya level. Respon yang akan diukur dalam metode ini harus dilakukan kuantifikasi (diukur). Interaksi yang terjadi dapat bersifat sinergis atau antagonis (Bolton & Bon 2004). Jumlah

percobaan yang dilakukan pada desain faktorial dapat ditentukan dengan rumus 2^n , (2) menunjukkan aras dan (n) menunjukkan jumlah faktor (Kurniawan & Sulaiman 2009).

Garis yang sejajar menggambarkan efek dalam sebuah kurva bahwa tidak terjadi interaksi antara faktor yang digunakan, namun apabila kurva menunjukkan garis yang tidak sejajar dapat dikatakan bahwa ada interaksi antara faktor dalam menentukan respon. Persamaan desain faktorial dengan dua level dan dua faktor :

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

Keterangan :

- Y** = respon hasil atau sifat yang diamati
- (A)(B)** = level faktorial A dan B, yang nilainya antara -1 sampai 1
- b₀,b₁,b₂,b₁₂** = koefisien, dapat dihitung dari hasil percobaan

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

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

Keterangan :

- X** = level dalam bentuk baku
- X'** = nilai sesungguhnya

Konsep percobaan design factorial untuk dua level dan dua faktor dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Rancangan formula konsep percobaan desain faktorial untuk dua level dan dua faktor

Formulasi	Faktor A	Faktor B	Interaksi A-B
1	-1	-1	+1
A	+1	-1	-1
B	-1	+1	-1
AB	+1	+1	+1

Nilai interaksi dapat dihitung dengan menggunakan rata-rata respon pada level maksimum dengan rata-rata respon pada level minimum. Konsep perhitungan efek sebagai berikut :

$$\text{Efek A} = \frac{(ab+a)-(b+1)}{2} \dots\dots\dots(3)$$

$$\text{Efek B} = \frac{(ab+b)-(a+1)}{2} \dots\dots\dots(4)$$

$$\text{Interaksi A dan B} = \frac{(1+ab)-(a+b)}{2} \dots\dots\dots(5)$$

Interaksi diketahui dengan cara membuat grafik hubungan respon dan level faktor interaksi. Kurva tidak sejajar berarti menunjukkan adanya interaksi antar faktor dalam menentukan respon, sedangkan apabila garis sejajar menunjukkan bahwa tidak terjadi interaksi antara faktor yang digunakan. Persamaan diperoleh dengan membuat *contour plot* tiap parameter, kemudian dibuat *superimposed contour plot* untuk menentukan formula optimum. Desain faktorial memiliki beberapa keuntungan, yaitu memiliki efisiensi yang maksimal untuk memperkirakan efek yang dominan dalam menentukan respon. Keuntungan utama dari metode ini yaitu memungkinkan untuk mengidentifikasi efek dari masing-masing faktor (Bolton & Bon 2004). Parameter *goodness of fit* telah mengkonfirmasi bahwa model memenuhi parameter *fitting* antara lain koefisien determinasi (R^2) lebih dari 0,7 yaitu persentase faktor yang terpengaruhi terhadap respon (>70%), selisih antara Adj. R^2 dan Pred. R^2 kurang dari 0,2 dan nilai *adequate precision* lebih dari 4. Hasil ini menunjukkan model adekuate untuk digunakan sebagai penjelasan pengaruh dari faktor terhadap respon (Ainurofiq & Choiri 2018).

J. Validasi Metode Analisis

Kegiatan analisis kimia bertujuan untuk menghasilkan data hasil uji yang valid. Data yang valid tersebut diperoleh dari metode yang valid. Validasi metode analisis merupakan suatu proses penilaian terhadap metode analisis tertentu berdasarkan percobaan laboratorium untuk membuktikan bahwa metode tersebut memenuhi persyaratan untuk digunakan (Harmita 2004). Validasi metode memiliki beberapa manfaat lain yaitu untuk mengevaluasi kerja suatu metode analisis, menjamin prosedur analisis, menjamin keakuratan dan mengurangi resiko

yang mungkin terjadi di dalam analisis (Wulandari 2007). Dalam proses validasi metode, parameter-parameter ditentukan menggunakan peralatan yang memenuhi spesifikasi, bekerja dengan baik dan terkalibrasi. Validasi metode tersebut yaitu : akurasi dan presisi.

1. Akurasi

Akurasi merupakan kedekatan hasil uji antara hasil yang diperoleh dengan nilai sebenarnya atau dengan nilai referensinya (Chan *et al* 2004). Akurasi menggambarkan kesalahan sistematik dari suatu hasil pengukuran. Berbagai macam kesalahan yang mungkin terjadi meliputi kelembapan, bahan referensi serta metode analisis. Akurasi dapat dinyatakan sebagai persen kembali analit yang ditambahkan sedangkan nilai akurasi dapat dinyatakan dengan persen perolehan kembali (*persen recovery*).

$$\% \text{ Recovery} = \frac{\text{Kadar hasil analit}}{\text{Kadar sesungguhnya}} \times 100\% \dots\dots\dots(6)$$

2. Presisi

Presisi merupakan suatu ukuran yang menunjukkan derajat kesesuaian antara hasil uji dengan cara memperoleh pengukuran dari penyebaran hasil jika prosedur diterapkan secara berulang pada sampel-sampel yang diambil dari campuran homogen. Diukur sebagai simpanan baku atau simpanan relatif (koefisien variasi). Presisi dapat dinyatakan sebagai keterulangan (*repeatability*) atau ketertiruan (*reproducibility*). Dikatakan seksama jika metode memberikan simpangan baku relative yaitu $\leq 2\%$ (Chan *et al.* 2004).

K. Landasan Teori

Meloksikam merupakan salah satu obat AINS (Anti Inflamasi Non Steroid) dari golongan oksikam yang digunakan untuk pengobatan *rheumatoid arthritis*, *osteoarthritis*, dan penyakit sendi lainnya (Kumar & Mirsha 2006). Berdasarkan *Biopharmaceutical Clasification System (BCS)*, meloksikam termasuk dalam golongan kelas 2 dengan karakteristik permeabilitas tinggi dan kelarutan rendah (Eroglu *et al.* 2010). Meloksikam diformulasikan ke dalam tablet *effervescent*, sehingga dapat terlarut atau terdispersi secara keseluruhan dalam

beberapa menit, tanpa perlu ditelan maupun dikunyah. Tablet *effervescent* adalah tablet yang menghasilkan gas karbondioksida (CO_2) sebagai hasil reaksi antara senyawa asam dan senyawa karbonat dengan air (Patel *et al.* 2012).

Metode dispersi padat adalah salah satu teknik untuk meningkatkan kelarutan dari suatu obat (Kiran *et al.* 2009). Metode dispersi padat adalah metode yang paling efektif untuk meningkatkan kelarutan meloksikam dengan pembuatan meloksikam dalam bentuk dispersi padat dengan PEG 6000 sebagai matriks (Kumar & Mirsha 2006). Pencampuran asam sitrat, PEG 6000, dan meloksikam dibuat dengan metode dispersi padat bertujuan untuk menghindari terjadinya reaksi *effervescent* dini antara asam sitrat dan natrium bikarbonat. Asam sitrat diikat oleh PEG 6000 sehingga dapat meningkatkan kestabilan dari tablet *effervescent* meloksikam. Asam sitrat memiliki rasa asam yang tinggi diharapkan dapat mengurangi rasa pahit dari zat aktif meloksikam.

Optimasi didasarkan pada hasil pengujian mutu fisik granul dengan menggunakan 4 parameter kritis yaitu ; disolusi (Q3), DE_{15} , peningkatan kelarutan, dan peningkatan kelembaban yang dimasukkan ke dalam program *factorial design*. Berdasarkan keempat konsentrasi dispersi padat yang dibuat dengan mengkombinasikan komponen *effervescent* asam sitrat (aras atas 25% dan aras bawah 15%) dan PEG 6000 dengan konsentrasi (aras atas 6x dari bobot asam sitrat dan aras bawah 4x dari bobot asam sitrat) akan diperoleh satu konsentrasi yang optimum. Perhitungan konsentrasi komponen *effervescent* disesuaikan dengan persamaan stoikiometri dari reaksi *effervescent*. Pada reaksi stoikiometri dibutuhkan tiga molekul natrium bikarbonat untuk menetralkan satu molekul asam sitrat (Ansel 2011). Menurut Bolton dan Bon (2004) persamaan dalam *factorial design* diperoleh dengan membuat *contour plot* pada tiap parameter, kemudian dibuat *superimposed contour plot* untuk menentukan formula optimum.

Kelarutan meloksikam dalam dispersi padat akan meningkat seiring dengan penambahan jumlah PEG 6000 dalam formula obat (Kumar & Mirsha 2006). Pada penelitian Rinaldi (2016) menyatakan bahwa profil disolusi dari obat meloksikam meningkat sebanding dengan penambahan jumlah polimer PEG 6000 yang digunakan. Hasil konsentrasi optimum yang diperoleh dari program *factorial*

design diharapkan dapat menghasilkan sediaan tablet *effervescent* yang memiliki mutu fisik baik dan stabil. Keseragaman bobot untuk tablet dengan bobot 500 mg dikatakan memenuhi persyaratan penyimpangan rata-ratanya apabila tidak menyimpang lebih dari 2 tablet dengan syarat ($\pm 9\%$). Keseragaman kandungan dikatakan terpenuhi apabila nilai penerimaan (NP) dari 10 tablet yang diuji lebih kecil atau sama dengan 15. Waktu larut tablet sesuai dengan persyaratan menurut (British Pharmacopoeia Commission 2009) yaitu kurang dari 5 menit pada suhu 25°C dan juga memiliki stabilitas penyimpanan dalam suhu ruang yang baik setelah disimpan selama waktu tertentu pada suhu ruang bentuk fisik tablet tetap keras dan tidak menunjukkan kerusakan.

L. Hipotesis

Berdasarkan permasalahan yang ada, dapat disusun hipotesis dari penelitian ini adalah :

Pertama, kombinasi komponen *effervescent* asam sitrat (aras atas 25% dan aras bawah 15%) dan PEG 6000 (aras atas 6x dari bobot asam sitrat dan aras bawah 4x dari bobot asam sitrat) akan menghasilkan konsentrasi optimum berdasarkan program optimasi *factorial design* dengan menggunakan 4 titik kritis berupa ; disolusi Q_3 , DE_{15} , peningkatan kelarutan, dan uji peningkatan kelembaban.

Kedua, karakteristisasi tablet *effervescent* meloksikam berdasarkan konsentrasi optimum komponen *effervescent* dan PEG 6000 dapat menghasilkan tablet *effervescent* meloksikam yang memenuhi persyaratan yaitu ; pada keseragaman bobot tidak terdapat lebih dari 2 tablet yang menyimpang dari rata-ratanya, keseragaman kandungan memiliki nilai penerimaan (NP) lebih kecil atau sama dengan 15, waktu larut tablet kurang dari 5 menit, dan stabilitas tablet baik setelah disimpan selama waktu tertentu pada suhu ruang.