

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Ibuprofen dengan nama kimia asam α -metil-4-(2-metilpropil) benzenasetat adalah suatu zat turunan asam propionat yang berkhasiat sebagai analgesik antipiretik dengan efek antiinflamasi yang lemah. Ibuprofen tergolong dalam obat antiinflamasi nonsteroid (OAINS). Mekanisme kerja ibuprofen adalah penghambatan enzim COX (*cyclooxygenase*) sehingga menghambat pembentukan prostaglandin sebagai mediator inflamasi (Katzung, 2012). Ibuprofen memiliki dua bentuk stereoisomer yaitu bentuk R dan bentuk S yang memiliki karakter kristalinitas berbeda (Evans, 2001), sedang bentuk S-ibuprofen diketahui memiliki aktivitas farmakologis yang lebih tinggi. Ibuprofen mempunyai titik leleh pada 75,6 °C (Corvis *et al.*, 2011). Sediaan farmasi ibuprofen di Indonesia beredar dalam bentuk sirup, tablet, kapsul, suspensi, dan suppositoria dengan bentuk sediaan terbanyak yang diproduksi (55 %) adalah tablet (Ikatan Apoteker Indonesia, 2010). Ibuprofen diketahui memiliki karakter disokusi dan tabletasi yang buruk dikarenakan sifat hidrofobiknya. Masalah dalam proses pembuatan tablet adalah kecenderungan bahan hidrofobik dengan kohesivitas yang tinggi akan menyebabkan *capping* karena sebagian massa yang menempel pada *punch* (Rasenack dan Muller, 2002).

Tablet adalah sediaan padat yang paling sering digunakan masyarakat dan paling banyak diproduksi. Tablet memiliki beberapa kelebihan dalam hal kemudahan penggunaan, formulasi, dan manufaktur (Yoshinari *et al.*, 2013). Kualitas sediaan padat bentuk tablet ditentukan

oleh formula dan proses pembuatan. Formula sediaan tablet terdiri atas bahan aktif, pengisi atau diluen, disintegran, pengikat, dan lubrikan (Adeyeye dan Brittain, 2008). Interaksi pada proses pembuatan tablet dapat terjadi antara bahan aktif dengan bahan aktif, bahan aktif dengan eksipien, atau antara eksipien dengan eksipien. Interaksi antara molekul obat dengan molekul eksipien yang diinduksi oleh energi termal dan mekanik dapat terjadi pada proses pembuatan sediaan tablet (Hosaka *et al.*, 2005).

Beberapa eksipien yang berfungsi sebagai lubrikan tablet adalah talk, Mg stearat, PEG, dan asam stearat. Asam stearat memiliki nama kimia asam oktadekanoat. Asam stearat memiliki titik leleh pada suhu 57,23 °C (Wang *et al.*, 2010). Pada studi tentang karakterisasi campuran fisik ibuprofen-asam stearat ditemukan fakta bahwa campuran ini membentuk campuran eutektik pada komposisi 42 % ibuprofen dan 65 % ibuprofen pada suhu lebur berturut-turut 62,5 °C dan 63,1 °C lebih rendah dari komponen tunggalnya. Sebuah studi tentang terbentuknya campuran eutektik oleh ibuprofen dan asam stearat dilakukan oleh Lerdkanchanaporn *et al.* (1999). Pada studi yang dilakukan oleh Corvis *et al.* (2011) tentang karakteristik fase dispersi solida antara S-ibuprofen dan R,S-ibuprofen dengan asam stearat tidak ditemukan adanya interaksi spesifik antara bahan aktif dengan eksipien yang memicu terbentuknya eutektik. Proses pendinginan fase leburan, asam stearat hanya mampu tercampurkan dengan S-ibuprofen, sedangkan pada campuran fisik rasemat ibuprofen-asam stearat terbentuk campuran fase kuartener.

Proses pembuatan sediaan tablet meliputi pencampuran bahan, granulasi, dan kompresi. Proses pencampuran bahan, granulasi, dan kompresi pada pembuatan sediaan tablet dapat mengubah kristalinitas bahan aktif maupun eksipien (Rasenack dan Muller, 2002). Selama proses

kompresi, kristalinitas dari masing-masing komponen penyusun tablet dapat mengalami pengaturan ulang kisi kristal, deformasi, bahkan patahan. Proses deformasi karena kompresi dapat terjadi karena pengaruh pengaturan molekul di dalam kisi kristal, interaksi antarmolekul di dalam kisi kristal yang mempertahankan kekakuan kisi, dan defek atau kerusakan dan perubahan arah orientasi kristal (Bandyopadhyay *et al.*, 2005). Proses kompresi dapat mengubah karakteristik fisika dari bahan aktif atau bahan tambahan (eksipien) antara lain perubahan ukuran partikel, luas area, kristalinitas, polimorf, maupun habit kristal (Yoshinari *et al.*, 2013).

Eutektik dapat terbentuk melalui campuran yang diberi tekanan mekanis yang dapat memfasilitasi terbentuknya kontak yang erat (*intima contact*) antar materi pembentuk eutektik seperti pada proses pembentukan eutektik biasa dengan cara pelelehan dan proses solidifikasi (Bi *et al.*, 2002). Pada penelitian tersebut dibuktikan bahwa eutektik yang terbentuk sebagai fungsi luas area *intima contact* semakin meningkat dengan meningkatnya kekuatan kompresi. Campuran fisik ibuprofen asam stearat dapat membentuk eutektik melalui cara peleburan, maka dengan pengaruh kompresi dapat terbentuk campuran eutektik yang sama. Umumnya kekuatan kompresi maksimal tablet adalah 3 ton. Kekuatan kompresi lebih dari 3 ton umumnya menyebabkan kristal dari komponen tablet mengalami patahan dan deformasi kisi kristal yang memicu terjadinya eutektik. Kompresi dapat menginduksi panas dan memberikan energi pada kristal untuk mengalami penyusunan ulang kisi kristal (Jacob *et al.*, 2011).

Karakteristik fisik campuran biner eutektik berbeda dengan karakteristik fisik komponen murni penyusunnya. Perbedaan tersebut tampak pada perbedaan titik lebur dan entalpi campuran biner yang membentuk eutektik dengan komponen tunggalnya pada termogram analisis

termal *Differential Thermal Analysis* (DTA), perbedaan intensitas puncak interferensi pada Difraksi Sinar-X Serbuk (DS-XS) antara campuran biner eutektik dengan campuran fisik dan komponen tunggalnya, serta perbedaan morfologi permukaan dan habit kristal yang tampak pada mikrofoto SEM (Zaini *et al.*, 2011). Berdasarkan data-data di atas, pada penelitian ini ingin diungkapkan fenomena terjadinya interaksi eutektik pada campuran fisik ibuprofen-asam stearat karena proses kompresi. Karakteristik fisik dari suatu perbandingan komposisi ibuprofen-asam stearat yang diketahui membentuk eutektik yang dikompresi pada berbagai kekuatan diamati dan dibandingkan karakteristiknya dengan campuran fisik dan komponen tunggalnya. Interaksi yang terbentuk dikarakterisasi pola kekerasannya dengan uji kekuatan mekanis, titik lebur dan entalpi menggunakan DTA, sifat kristalinitasnya menggunakan DS-XS, morfologi permukaan dan kenampakan habit kristal menggunakan *Scanning Electron Microscope* (SEM). dan karakter ikatan menggunakan spektroskopi inframerah (FTIR).

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pola kekerasan tablet campuran biner ibuprofen-asam stearat hasil kompresi ?
2. Bagaimana karakter termodinamika campuran biner ibuprofen-asam stearat hasil kompresi yang dianalisis menggunakan DTA ?
3. Bagaimana karakter kristalinitas campuran biner ibuprofen-asam stearat hasil kompresi yang dianalisis menggunakan DS-XS ?
4. Bagaimana karakter morfologi permukaan atau habit kristal campuran biner ibuprofen-asam stearat hasil kompresi yang dianalisis menggunakan SEM ?
5. Bagaimana karakter ikatan campuran biner ibuprofen-asam stearat hasil kompresi yang dianalisis menggunakan FTIR ?

1.3 Tujuan Penelitian

1. Menentukan pola kekerasan tablet campuran biner ibuprofen-asam stearat hasil kompresi.
2. Menentukan karakter termodinamika campuran biner ibuprofen-asam stearat hasil kompresi yang dianalisis menggunakan DTA.
3. Menentukan karakter kristalinitas campuran biner ibuprofen-asam stearat hasil kompresi yang dianalisis menggunakan DS-XS.
4. Menentukan karakter morfologi permukaan atau habit kristal campuran biner ibuprofen-asam stearat hasil kompresi yang dianalisis menggunakan SEM.
5. Menentukan karakter ikatan campuran biner ibuprofen-asam stearat hasil kompresi yang dianalisis menggunakan FTIR.

1.4 Manfaat Penelitian

Hasil penelitian ini diharapkan dapat memberikan informasi tentang data karakteristik fisik campuran biner ibuprofen-asam stearat karena pengaruh kompresi sehingga dapat dijadikan acuan untuk pengembangan sediaan tablet.