

BAB I

PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang Masalah

Active pharmaceutical ingredient (API) sebagian besar tersedia dalam bentuk sediaan padat peroral seperti tablet dan kapsul. Kemampuan sediaan padat untuk mencapai ketersediaan hayati (bioavailabilitas) sangat tergantung pada profil disolusi API (Grossjohann *et al.*, 2011). Tantangan besar bagi industri farmasi adalah mendesain bahan aktif padat dengan sifat kelarutan yang rendah dapat memiliki disolusi yang baik (Blagden *et al.*, 2007).

Ibuprofen adalah turunan pertama dari asam propionat, biasanya dipakai sebagai terapi analgesik dan antipiretik pada dewasa dan anak-anak. Ibuprofen dinilai sebagai NSAIDs konvensional yang paling aman berdasarkan *spontaneous adverse drug reaction reporting systems* di *United Kingdom*. Ibuprofen tergolong penghambat nonselektif *cyclo-oxygenase-1* (COX-1) dan COX-2 (Rabia *et al.*, 2010). Ibuprofen termasuk BCS kelas II dengan kelarutan yang rendah pada pH 1.2 dan 4.5 dan kelarutan tinggi pada pH 6.8 (Alvarez *et al.*, 2011). Asam stearat umumnya digunakan pada formulasi sediaan oral maupun topical, sebagai lubrikan pada sediaan tablet dan kapsul dan praktis tidak larut dalam air (Rowe *et al.*, 2009).

Bentuk sediaan ibuprofen yang tersedia dan beredar di Indonesia yaitu tablet dan sirup (DOEN, 2011). Tablet merupakan sediaan yang paling banyak digunakan dalam sediaan farmasi karena memiliki beberapa keuntungan yaitu kemudahan dalam penggunaan, pengemasan, penyimpanan, keseragaman kandungan, dan reproduibilitas dalam laju disolusi (Lieberman *et al.*, 1999).

Proses pembuatan tablet melibatkan dua hal yaitu formulasi dan proses produksi (pencampuran, granulasi dan kompresi). Formulasi melibatkan bahan aktif dengan bahan eksipien. Tahap pencampuran dapat menyebabkan terbentuknya campuran eutektik antara bahan aktif dengan bahan aktif yang lain, bahan aktif dengan bahan eksipien atau bahan eksipien dengan bahan eksipien yang lain. Eutektik memiliki karakteristik yang khas, campuran eutektik memiliki titik lebur yang lebih rendah dibandingkan dengan masing-masing senyawa murni yang membentuk campuran eutektik tersebut. Campuran eutektik memiliki kesamaan sifat fisika kimia dari senyawa pembentuk campuran eutektik namun juga memiliki perbedaan dengan senyawa pembentuknya, contohnya perbedaan titik lebur, kelarutan dan stabilitas kimia (Lerdkanchanaporn *et al.*, 2000). Terbentuknya campuran eutektik menyebabkan proses pengecilan ukuran partikel dan masing-masing senyawa pembentuk akan terdispersi merata dalam campuran eutektik (Marinescu *et al.*, 2013). Campuran eutektik dapat mempengaruhi laju disolusi karena terjadi pengecilan ukuran partikel dari senyawa pembentuk. Proses pengecilan ukuran partikel dapat meningkatkan luas permukaan area kontak yang berbanding lurus dengan peningkatan laju disolusi (Dokoumetzidis *et al.*, 2006).

Proses kompresi tablet dapat membantu proses terbentuknya eutektik akibat adanya perpindahan atau *transfer* panas menuju tablet akibat pemberian tekanan. Metode DSC dapat digunakan untuk membedakan *perform* eutektik dari karakter eutektik yang diinduksi secara termal dalam proses kompresi. Jumlah eutektik yang terbentuk dalam tablet dirasionalisasi secara teoritis menjadi fungsi dari *intimate contact* antara senyawa pembentuk eutektik. Jumlah eutektik yang terbentuk diukur sebagai fungsi dari ukuran partikel (luas *intimate contact*) dan dibentuk dengan gaya kompaksi tablet antara $0,5-2,5 \times 10^8$ Pa. Luas *intimate contact*

antara pembentuk eutektik dalam tablet sebagai fungsi gaya kompresi juga dapat diestimasi dan dihitung. Korelasi antara jumlah eutektik yang terbentuk dan luas kontak yang diestimasi mendukung konsep bahwa kontak yang diinduksi secara mekanik (kompresi) dapat menyebabkan karakteristik eutektik yang setara dengan eutektik yang dibentuk secara fusi atau peleburan (Bi *et al.*, 2003).

Campuran eutektik dapat terbentuk pada komposisi tertentu seperti campuran biner ibuprofen-asam stearat, campuran tersebut dapat membentuk dua titik lebur eutektik yaitu 62,3 °C pada komposisi 42% ibuprofen dan 63,2 °C pada komposisi 65% ibuprofen (Lerdkanchanaporn *et al.*, 2000). Campuran eutektik lain yang dapat terbentuk adalah campuran eutektik asetaminofen-cafein dan asetaminofen-propylphenazone, Campuran eutektik tersebut dibentuk melalui kompresi tablet pada berbagai tekanan (Bi *et al.*, 2003).

Dari latar belakang diatas, penelitian ini akan dilakukan pengaruh pembentukan eutektikum ibuprofen-asam stearat terhadap waktu hancur dan laju disolusi dari tablet ibuprofen pada berbagai komposisi (40:60, 50:50, 60:40 dan 100:0) yang dikompresi dengan dengan berbagai tekanan.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh pembentukan eutektikum ibuprofen-asam stearat terhadap waktu hancur tablet ibuprofen ?
2. Bagaimana pengaruh pembentukan eutektikum ibuprofen-asam stearat terhadap laju disolusi tablet ibuprofen ?

1.3 Tujuan Penelitian

1.3.1 Tujuan Umum

Mengetahui pengaruh pembentukan eutektikum ibuprofen-asam stearat terhadap waktu hancur dan laju disolusi tablet ibuprofen.

1.3.2 Tujuan Khusus

1. Menentukan waktu hancur tablet yang dibuat dari pembentukan eutektikum ibuprofen-asam stearat.
2. Menentukan laju disolusi tablet yang dibuat dari pembentukan eutektikum ibuprofen-asam stearat.

1.4 Manfaat penelitian

Dengan melakukan penelitian diharapkan dapat mengetahui adanya interaksi yang terjadi antara ibuprofen dengan asam stearat yang diketahui pada komposisi 40:60, 50:50 dan 60:40 dapat membentuk campuran eutektik pada gaya kompresi 19,93 kN. Penelitian ini sebagai dasar pengembangan sediaan padat, baik dalam formula (komposisi bahan) maupun proses manufaktur.