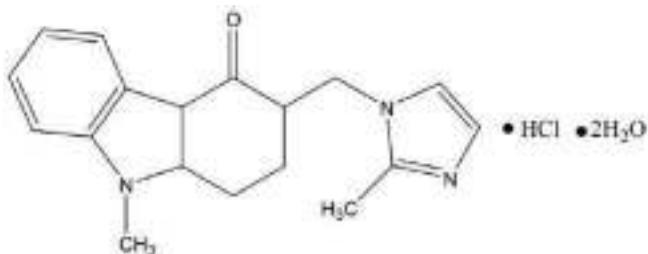


Bab II

Tinjauan Pustaka

II.1 Ondansetron



Gambar II. 1 Struktur Ondansetron

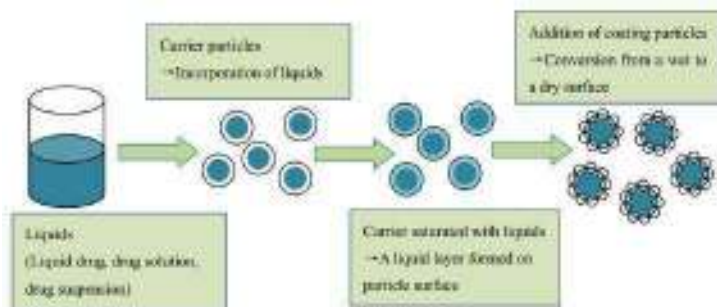
Ondansetron berbentuk Serbuk; putih sampai hampir putih. Agak sukar larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam metanol; agak larut dalam isopropil alkohol dan dalam diklorometan; sukar larut dalam aseton, dalam kloroform, dan dalam etil asetat. (Kementrian Kesehatan, 2014)

Ondansetron hydrochloride memiliki biologis paruh pendek ($3,5 \pm 1,2$ jam) dan 62% bioavailabilitas absolut. Ondansetron baik diserap dari saluran pencernaan dan mengalami beberapa metabolisme lintas pertama. Berarti bioavailabilitas pada subyek sehat, berikut administrasi tablet 8 mg tunggal, adalah sekitar 56%. bioavailabilitas oral Ondansetron hydrochloride hampir 59%, dan plasma puncak sekitar $0.03\text{--}0.04\mu\text{g} / \text{ml}$ adalah diperoleh setelah 1,5 sampai 2 jam setelah pemberian.

II.2 Tablet Likuisolid

II.2.1. Definisi

Teknologi likuisolid digambarkan oleh Spireas sebagai cairan dapat diubah menjadi bubuk yang mengalir bebas, mudah kompresibel, dan tampaknya kering dengan pencampuran fisik sederhana dengan bahan pengisi yang dipilih bernama pembawa dan lapisan bahan.



Gambar II. 2 Skema Likuisolid

Sebuah obat lipofilik cair dapat dikonversi ke dalam sistem liquisolid tanpa dimodifikasi lebih lanjut. Disisi lain, jika obat tidak larut air yang solid diformulasikan, harus awalnya dilarutkan atau tersuspensi dalam sistem pelarut non-volatile yang cocok untuk menghasilkan solusi obat atau suspensi obat konsentrasi yang diinginkan. Inert, sebaiknya air-larut sistem pelarut organik dengan titik didih tinggi dan sistem pelarut organik tidak sangat kental seperti propilen glikol, polietilen glikol cair, polisorbat, minyak tetap, atau gliserin yang terbaik cocok sebagai kendaraan cair. (Prajapati *et al.*, 2013).

II.2.2. Metode Pembuatan

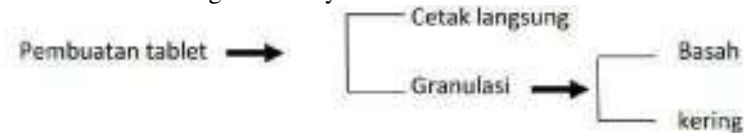
Dalam pembuatan tablet secara prinsip adalah dengan memasukkan massa cetak kedalam ruang Cetak (die) dan dikompresi diantara 2 pons. Massa yang sudah kompak kemudian dikeluarkan dari cetakan (ejeksi).

Massa cetak: adalah campuran serbuk atau granul yang sudah siap untuk dicetak. Untuk dapat dicetak menjadi masa yang kompak, masa cetak harus mempunyai kriteria sebagai berikut :

- Mudah mengalir
 - Jika diberi tekanan mempunyai daya kohesi untuk membentuk massa kompak (kompresibilitas).
 - Massa kompak mudah dikeluarkan dari ruang cetak.
- Untuk mendapatkan masa cetak yang memenuhi

kriteria di atas perlu dilakukan perlakuan sebelum dikompresi.

Secara umum pembuatan tablet dapat dilakukan dengan 2 cara yaitu :



Metode pembuatan tablet likuisolid dapat dilakukan dengan metode kempa langsung. Metode cetak langsung adalah proses pencetakan tablet dengan cara mengkompresi langsung campuran zat aktif dengan excipien (termasuk pengisi, pengikat, penghancur dan pelubrican) menjadi massa yang kompak.

Keuntungan metode kempa langsung:

- Lebih ekonomis, karena waktu proses lebih cepat sehingga penggunaan energi lebih sedikit, peralatan dan tenaga lebih sedikit
- Stabilitas zat aktif lebih baik, karena tidak menggunakan panas, lembab dan tekanan kompresi yang tinggi
- Waktu disintegrasi lebih cepat, karena disintegran tidak digranulasi sehingga bekerja lebih efektif.
- Disolusi zat aktif lebih cepat, karena setelah tablet hancur langsung membebaskan partikel primer dan melarut

Kekurangan metode kempa langsung

- Keterbatasan teknologi, karena tidak semua zat aktif dapat dikompresi secara langsung, hal ini disebabkan kompresibilitas dan sifat alir yang kurang.
- Mikronisasi yang ditujukan untuk meningkatkan disolusi dan ketersediaan hayati dapat menurunkan sifat alir, karena serbuk halus cenderung menggumpal (gaya elektrostatis).
- Pemilihan excipien menjadi hal yang kritis karena kebanyakan zat aktif tidak mempunyai kompresibilitas yang baik.

- Adanya perbedaan ukuran partikel yang nyata antara zat aktif dan eksipien dapat menyebabkan masalah ketidak tercampurnya antar komponen (unblending).
- Homogenitas warna menjadi suatu masalah.
- Masalah lubrikasi : lubrikan golongan alkali stearat dapat mengurangi kekerasan tablet, sehingga lama pencampuran harus diperhatikan (2 – 5'). (Murtini, 2016)

II.3 Kontrol kualitas

II.3.1. Sifat Alir

a. Waktu Alir

Laju aliran material tergantung pada banyak faktor, beberapa di antaranya terkait partikel dan beberapa terkait dengan proses. Pemantauan laju aliran bahan melalui lubang telah diusulkan sebagai ukuran yang lebih baik dari kemampuan mengalir bubuk. Dari signifikansi tertentu adalah kegunaan dari pemantauan aliran terus menerus karena pola aliran pulsasi telah diamati bahkan untuk bahan mengalir bebas. Perubahan laju aliran sebagai wadah kosong juga dapat diamati. Persamaan empiris yang berkaitan laju aliran ke diameter pembukaan, ukuran partikel, dan densitas partikel telah ditentukan. Namun, menentukan laju aliran melalui lubang hanya berguna dengan bahan yang mengalir bebas.

Laju aliran melalui lubang umumnya diukur sebagai massa per waktu yang mengalir dari salah satu dari sejumlah jenis kontainer (silinder, corong, hopper).

b. Sudut Diam

Sudut istirahat telah digunakan di beberapa cabang ilmu untuk mengkarakterisasi sifat aliran zat padat. Sudut istirahat adalah karakteristik yang terkait dengan gesekan antarpartikel atau resistensi terhadap gerakan antar partikel. Sudut tes istirahat hasilnya dilaporkan sangat tergantung pada metode yang digunakan. Kesulitan eksperimental muncul sebagai akibat dari segregasi bahan dan konsolidasi atau aerasi dari bubuk sebagai kerucut terbentuk. Meskipun kesulitannya, metode ini terus berlanjut digunakan dalam industri farmasi, dan sejumlah contoh yang menunjukkan nilainya dalam memprediksi masalah manufaktur muncul dalam literatur.

Sudut istirahat adalah konstan, sudut tiga dimensi (relatif terhadap dasar horizontal) yang diasumsikan oleh tumpukan seperti kerucut bahan yang dibentuk oleh salah satu dari beberapa metode yang berbeda (dijelaskan secara singkat di bawah).

II.3.2. Keseragaman Bobot

Untuk menjamin konsistensi satuan sediaan, masing-masing satuan dalam betas harus mempunyai kandungan zat aktif dalam rentang sempit mendekati kadar yang tertera pada etiket. Satuan sediaan didefinisikan sebagai bentuk sediaan yang mengandung dosis tunggal atau bagian dari suatu dosis zat aktif pada masing-masing satuan. (Kementrian Kesehatan, 2014)

II.3.3. Kekerasan

Kekuatan tablet berfungsi baik sebagai kriteria yang digunakan untuk memandu pengembangan produk dan sebagai spesifikasi kontrol kualitas. Satu tes yang umum digunakan dari kemampuan tablet untuk menahan tekanan mekanis menentukan ketahanannya terhadap chipping dan abrasi permukaan dengan menjatuhkannya ke dalam silinder berputar. Persentase penurunan berat badan setelah jatuh disebut sebagai kerapuhan tablet.

II.3.4. Kerapuhan

Kekuatan tablet berfungsi baik sebagai kriteria yang digunakan untuk memandu pengembangan produk dan sebagai spesifikasi kontrol kualitas. Satu tes yang umum digunakan dari kemampuan tablet untuk menahan tekanan mekanis menentukan ketahanannya terhadap chipping dan abrasi permukaan dengan menjatuhkannya ke dalam silinder berputar. Persentase penurunan berat badan setelah jatuh disebut sebagai kerapuhan tablet.

II.3.5. Waktu Hancur

Uji ini dimaksudkan untuk menentukan batas waktu hancur suatu sediaan seberapa lama tetapi tidak

menyatakan bahwa sediaan atau bahan aktifnya terlarut sempurna. Sediaan yang dinyatakan hancur apabila sisa sediaan yang tertinggal pada kassa alat uji merupakan massa lunak kecuali bagian dari penyalut atau cangkang kapsul yang tidak larut (Kementrian Kesehatan, 2014).

II.3.6. Uji Disolusi

Tes ini disediakan untuk menentukan kesesuaian dengan persyaratan disolusi dimana dinyatakan dalam masing-masing monografi untuk bentuk sediaan diberikan secara oral. Persyaratan terpenuhi jika jumlah bahan aktif yang terlarut dari unit dosis diuji sesuai dengan Tabel Penerimaan. Kuantitas, Q , adalah jumlah terlarut bahan aktif ditentukan dalam masing-masing monografi, dinyatakan sebagai persentase dari kandungan sediaan; nilai 5%, 15%, dan 25% dalam Tabel Penerimaan adalah persentase dari kandungan sediaan.

Tabel II. 1 Tabel Penerimaan Disolusi

Tahap	Jumlah	Kriteria Penerimaan Tes
S1	6	Setiap unit tidak kurang dari $Q + 5\%$.
S2	6	Rata-rata 12 unit ($S_1 + S_2$) sama dengan atau lebih besar dari Q , dan tidak ada unit yang kurang dari $Q - 15\%$.
S3	12	Rata-rata 24 unit ($S_1 + S_2 + S_3$) sama dengan atau lebih besar dari Q , tidak lebih dari 2 unit kurang dari $Q - 15\%$, dan tidak ada unit yang kurang dari $Q - 25\%$.

II.4 Bahan Tambahan Tablet

II.5.1. Larutan non volatil

Larutan *non volatile* berfungsi untuk melarutkan obat hingga terdispersi molekuler. Larutan volatil mempunyai syarat inert, mempunyai titik didih yang tinggi, idealnya campur dengan air dan bukan pelarut organik yang kental. Contoh pelarut *non volatile* antara lain propilen glikol, polisorbit, gliserin, N, N-dimetilasetamida (Peddi, 2013).

Propilen glikol (PG) yang biasa digunakan dalam industri farmasi sebagai stabilizer untuk vitamin, humektan dan co-pelarut dalam salep untuk aplikasi obat. Fungsi utama dari propilen glikol adalah untuk melarutkan dan memberikan dispergation homogen dari bahan aktif.

Polioksietilen sorbitan ester asam lemak (Polysorbate, Tween) yang banyak digunakan dalam industri farmasi dan kosmetik sebagai pengemulsi, dispersan atau stabilisator karena efektivitas mereka pada konsentrasi rendah dan toksisitas relatif rendah. Selain itu, polisorbitat yang kompatibel dengan sebagian besar bahan aktif. polisorbitat yang paling umum digunakan dalam sistem lioisolid adalah Polysorbate 80 (Vraníková and Gajdziok, 2013).

II.5.2. Bahan Pembawa

Bahan pembawa berfungsi untuk mengabsorpsi dan mengadsorpsi larutan nonvolatil yang mengandung obat. Bahan pembawa bersifat memperbaiki kompaktilitas, padat, partikel yang berpori sehingga memudahkan absorpsi larutan. Contoh bahan pembawa adalah variasi poliosa, *starch*, laktosa, sorbitol (Peddi, 2013)

II.5.3. Bahan Penyalut

Bahan penyalut berfungsi untuk membuat campuran bahan menjadi kering dan mempunyai kompresibilitas yang baik. Bahan penyalut memiliki sifat mudah mengalir, kurang halus (diameter antara 10 nm sampai 5000 nm), misalnya berbagai jenis silika misal Cab-O-Sil M5, Aerosil 200, *Syloid244FP*. Bahan penyalut mengelilingi partikel bahan pembawa yang basah dan menjadikan serbuk tampak kering dengan mengambil kelebihan cairan (Peddi, 2013).

II.5.4. Bahan Penghancur

Bahan penghancur diharuskan memecah tablet dan granula menjadi partikel bubuk primer untuk meningkatkan luas permukaan obat yang terpapar cairan

gastrointestinal. Sebuah tablet yang gagal hancur atau hancur secara perlahan dapat menyebabkan absorpsi yang tidak sempurna atau penundaan dalam onset kerja obat. Kekuatan pemadatan yang digunakan dalam pembuatan tablet dapat mempengaruhi disintegrasi: secara umum, semakin tinggi gaya semakin lambat waktu disintegrasi. Bahkan perubahan kecil dalam formulasi dapat menghasilkan efek yang signifikan pada pembubaran dan bioavailabilitas. (Aulton, 2002)

II.5.5. Bahan Pelicin

Baik tablet dan kapsul membutuhkan pelumas dalam formulasinya untuk mengurangi gesekan antara serbuk dan permukaan logam selama pembuatannya. Pelumas sering bersifat hidrofobik. Magnesium stearat biasanya dimasukkan sebagai pelumas selama kompresi tablet dan operasi pengisian kapsul. (Aulton, 2002)

II.5 Monografi Bahan

II.5.1. Ondansetron

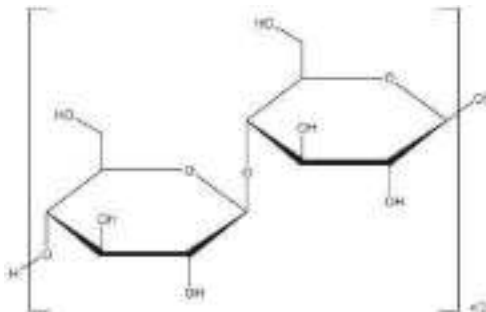
Ondansetron berbentuk Serbuk; putih sampai hampir putih. Agak sukar larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam metanol; agak larut dalam isopropil alkohol dan dalam diklorometan; sukar larut dalam aseton, dalam kloroform, dan dalam etil asetat. (Kementrian Kesehatan, 2014)

II.5.2. PEG 400

Polietilen glikol adalah suatu polimer tambahan dari etilen oksida dan air, dinyatakan dengan rumus $H(OCH_2CH_2)_nOH$. Nilai n adalah jumlah rata-rata gugus oksietilen, dimana PEG 400 memiliki nilai n sebesar 8,7. Polietilen glikol umumnya ditentukan dengan bilangan yang menunjukkan bobot molekul rata-rata. Bobot molekul rata-rata menambah kelarutan dalam air, tekanan uap, higroskopisitas, dan mengurangi kelarutan dalam pelarut organik, suhu beku, berat jenis, suhu nyala dan naiknya kekentalan. PEG 400 memiliki bobot molekul rata-rata 380-420. PEG 400 memiliki suhu beku rata-rata 60°C sehingga dalam suhu kamar berada dalam bentuk cair. PEG 400 berbentuk cairan kental jernih, tidak

berwarna atau praktis tidak berwarna, agak higroskopik, bau khas lemah, bobot jenis 1,110 sampai 1,140 (Kementrian Kesehatan, 2014).

II.5.3. Avicel PH 102



Gambar II. 3 Struktur Molekul Avicel

Selulosa mikrokristalin adalah selulosa yang dimurnikan dan sebagian dimolimerisasi yang terjadi sebagai bubuk kristal putih, tidak berbau dan tidak berasa, yang terdiri dari partikel-partikel berpori. Selulosa mikrokristalin banyak digunakan dalam obat-obatan, terutama sebagai pengikat / pengencer dalam tablet oral dan formulasi kapsul di mana digunakan dalam proses granulasi basah dan proses kompresi langsung.

Jumlah penggunaan Avicel PH 102 dijelaskan pada tabel dibawah ini.

Tabel II. 2 Peggunaan Avicel PH 102

Penggunaan	Konsentrasi (%)
Adsorbent	20–90
Antiadherent	5–20
Capsule binder/diluent	20–90
Tablet disintegrant	5–15
Tablet binder/diluent	20–90

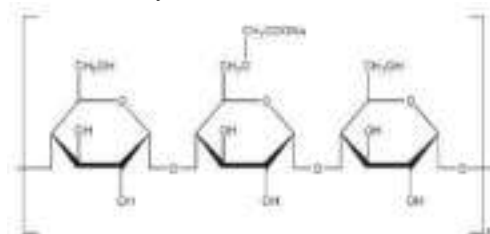
(Allen, 2009)

II.5.4. Colloidal Silicon Dioxide

Colloidal silicon dioxide (aerosil) banyak digunakan dalam obat-obatan, kosmetik, dan produk makanan. Ukuran partikelnya yang kecil dan luas permukaan spesifik yang

besar memberikan karakteristik aliran yang diinginkan yang dieksploitasi untuk meningkatkan sifat aliran serbuk kering dalam sejumlah proses seperti tablet dan pengisian kapsul.

II.5.5. Sodium Starch Glycolate



Gambar II. 4 Struktur Molekul Sodium Starch Glycolate

Sodium starch glikolat adalah serbuk higroskopis putih atau hampir putih yang mengalir bebas. The PhEur 6.0 menyatakan bahwa ketika diperiksa di bawah mikroskop itu terlihat terdiri dari: butiran, berbentuk tidak beraturan, berbentuk bulat telur atau buah pir, 30-100 mm dalam ukuran, atau bulat, 10-35 mm dalam ukuran; granul majemuk yang terdiri dari 2-4 komponen kadang-kadang terjadi; granula memiliki hilum eksentrik dan striasi konsentris yang terlihat jelas. Di antara prisma nicol yang disilangkan, butiran-butiran menunjukkan suatu salib hitam yang berbeda berpotongan di hilus; kristal kecil terlihat di permukaan butiran. Butiran menunjukkan pembengkakan yang cukup besar jika bersentuhan dengan air.

Konsentrasi yang biasa digunakan dalam formulasi adalah antara 2% dan 8%, dengan konsentrasi optimum sekitar 4%, meskipun dalam banyak kasus 2% sudah mencukupi. Disintegrasi terjadi akibat penyerapan air yang cepat diikuti oleh pembengkakan yang cepat dan sangat besar. (Allen, 2009)

II.5.6. Corn Starch

Pati adalah eksipien serbaguna yang digunakan terutama dalam formulasi dosis padat oral di mana ia

digunakan sebagai pengikat, pengisi, dan disintegrant. Jumlah pati 3-10% b / b dapat bertindak sebagai antiadheren dan pelumas dalam pengisian tablet dan kapsul. Dalam formulasi tablet, pasta pati yang baru disiapkan digunakan pada konsentrasi 3-20% b / b (biasanya 5-10%, tergantung pada jenis pati) sebagai pengikat untuk granulasi basah. Rasio pengikat yang diperlukan harus ditentukan oleh studi optimasi, menggunakan parameter seperti kerapuhan dan kekerasan tablet, waktu hancur, dan tingkat disolusi obat. (Allen, 2009)

II.5.7. Magnesium Stearate

Magnesium stearat banyak digunakan dalam kosmetik, makanan, dan formulasi farmasi. Ini terutama digunakan sebagai pelumas dalam pembuatan kapsul dan tablet pada konsentrasi antara 0,25% dan 5,0% b / b. Magnesium stearat bersifat hidrofobik dan dapat memperlambat pembubaran obat dari bentuk sediaan padat; Oleh karena itu, konsentrasi serendah mungkin digunakan dalam formulasi tersebut. (Allen, 2009)