BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tablet

2.1.1. Pengertian Tablet

Tablet merupakan obat padat yang dicetak biasanya berbentuk bulat yang berisi satu atau lebih zat berkhasiat dengan atau tanpa zat tambahan lainnya (Anief, 2007). Tablet adalah sediaan yang banyak dikenal dalam pengobatan oral, lebih mudah dan nyaman digunakan bagi pasien. Ketika tablet masuk ke dalam mulut dan masuk ke lambung, tablet mengalami suatu proses pemisahan dari zat penyusunnya dan menyatu ke dalam cairan lambung, tetapi ada juga zat yang tidak cocok di dalam lambung, dapat mengiritasi mukosa lambung, tidak stabil dan mempengaruhi metabolisme di dalam lambung, dan ada juga target dari obat tersebut di saluran pencernaan (Yunarto, 2014).

Tablet digunakan untuk tujuan secara lokal maupun sistemik. Pengobatan secara lokal contohnya tablet vaginal, berbentuk seperti amandel, oval, biasanya digunakan sebagai antifungi, anti infeksi, dan penggunaan hormone secara lokal. Lozenges, trochisci, digunakan untuk efek lokal dimulut dan ditenggorokan.

Tablet yang digunakan untuk pengobatan secara sistemik berdasarkan cara konsumsi atau penggunaan terbagi menjadi:

a. Tablet telan atau minum, digunakan dengan cara menelan tablet, absorbsi terjadi pada mukosa saluran pencernaan.
b. Tablet bukal, digunakan dengan cara dimasukkan di antara pipi dan gusi di dalam rongga mulut, absorbsi terjadi melalui mukosa mulut masuk ke peredaran darah.
c. Tablet sublingual dan *nitroglycerinum*, digunakan dengan cara meletakkan tablet di bawah lidah, absorbsi melalui mukosa lalu ke peredaran darah.

d. Tablet implantasi, berupa pellet, bulat, atau oval pipih, steril dengan cara memasukkan kebawah kulit (Anief, 2019).

Anief membagi macam-macam tablet menjadi empat jenis, antara lain: tablet kempa, tablet kunyah, tablet salut dan tablet *effervescent* (Anief, 2007).

a. Tablet kempa

   Merupakan tablet kompresi dibuat dengan sekali tekan menjadi berbagai bentuk tablet dan ukuran, umumnya di dalam bahan obatnya ditambahkan sejumlah bahan eksipien lainnya.

b. Tablet kunyah

   Merupakan tablet yang segera hancur ketika dikunyah atau dibiarkan melarut di dalam mulut, menghasilkan dasar seperti krim dari mannitol yang berasa dan berwarna khusus.

c. Tablet salut

   Tablet salut dibagi dalam beberapa jenis, diantaranya adalah tablet salut gula, tablet salut kompres ganda, tablet salut selaput, dan tablet salut enterik.

   i. Tablet salut gula merupakan tablet kompresi yang dilapisi gula baik berwarna ataupun tidak, lapisan ini larut dalam air dan cepat terurai begitu ditelan. Tujuan penyalutan adalah untuk memberi rasa atau untuk menghindari gangguan dalam penggunaan akibat rasa dan bau bahan obat, melindungi dari udara dan kelembaban.

   ii. Tablet salut kompres ganda merupakan tablet kompresi yang dilakukan penekanan lebih dari satu kali. Hasilnya berupa tablet dengan beberapa lapisan atau tablet di dalam tablet, lapisan luat disebut dengan kulit dan bagian dalamnya menjadi inti tablet.

   iii. Tablet salut selaput merupakan tablet kompresi yang dilapisi dengan selaput tipis dari polimer yang larut maupun tidak larut dalam air maupun membentuk lapisan yang meliputi tablet. Selaput ini pecah dalam saluran lambung-usus.

iv. Tablet salut enterik adalah tablet yang disalut dengan lapisan yang tidak larut dalam lambung melainkan di usus. Teknik ini bertujuan untuk mengamankan atau menjaga bahan obat yang akan rusak ketika berada di dalam lambung, mengiritasi mukosa lambung atau bila melewati lambung akan menambah absorbsi obat di usus halus sampai jumlah yang berarti.

d. Tablet *effervescent*

Tablet berbuih dibuat dengan cara kompresi granul yang di dalamnya dicampurkan garam *effervescent* atau bahan lain yang ketika bercampur dengan air akan menghasilkan gas (Ansel, 2008)

2.1.2. Komposisi tablet

Dalam pembuatan tablet diperlukan zat tambahan berupa:

a. Zat pengisi (*filler*)

Zat pengisi berfungsi untuk meningkatkan atau menambah massa agar mencukupi jumlah massa campuran sehingga mencukupi untuk dicetak. Bahan pengisi bisa juga digunakan untuk memperbaiki laju alir massa sehingga mudah dikempa. Bahan yang biasanya digunakan adalah *Saccharum Lactis, Amilum Manihot, Calci Phosphas,* dan *Calcii Carbonas*.

b. Zat pengikat (*binder*)

Zat pengikat merupakan bahan tambahan yang digunakan dalam formulasi sediaan tablet yang memberikan gaya kohesif yang cukup pada serbuk antar partikel eksipien sehingga membentuk struktur tablet yang kuat dan kompak setelah dicetak. Bahan yang biasanya digunakan adalah *mucilage Gummi Arabici* 10-20% (panas), *Solutio Methylcellulom* 5 %.

c. Zat penghancur (*disintegrant*)

Zat penghancur merupakan bahan tambahan dalam pembuatan tablet yang berfungsi untuk memfasilitasi hancurnya tablet ketika terjadi interaksi dengan cairan saluran cerna. Disintegrant

bekerja dengan cara menarik air ke dalam tablet, megembang dan menyebabkan tablet pecah menjadi partikel yang lebih kecil. Bahan yang digunakan biasanya adalah *Amilum Manihot* kering, *Gelatinum*, Agar-agar, *Natrium Alginat*.

d. Zat pelincir (*lubricant*)

Zat pelincir bertujuan untuk tablet tidak melekat ketika dilakukan proses pencetakan pada mesin cetakan. Suatu pelincir diharapkan dapat mengurangi gesekan antra dinding tablet dengan dinding *die* pada saat tablet akan ditekan keluar. Zat yang biasanya digunakan adalah *Talcum* 5%, *Magnesii Stearas, Acidum Stearicum* (Anwar, 2012).

Dalam pembuatan tablet, bahan aktif dan bahan tambahan lainnya kecuali pelicin dibuat granul (butiran kasar), hal ini disebabkan butiran halus tidak akan mengisi secara sempurna ruangan cetakan tablet. Pembuatan granul tersebut bertujuan agar mudah mengalir mengisi cetakan dan menjaga agar tablet tidak retak. Pembuatan granul dapat dilakukan dengan dua cara yaitu dengan cara basah dan cara kering atau disebut *slugging* atau *pre compression* (Anief, 2019).

2.1.3. Uji sifat fisik tablet

Kualitas suatu tablet dapat ditentukan dari beberapa aspek fisik yang harus memenuhi standar antara lain; kekerasan tablet, waktu hancur tablet, friabilitas (kerapuhan), keseragaman bobot (Isnawati, *et al*., 2003), uji visual, uji keseragamaan ukuran (Kemenkes, 2018)

2.1.3.1. Uji kekerasan tablet

Kekerasan menggambarkan ketahanan suatu tablet ketika proses produksi, pengemasan, dan pengangkutan. Prinsip pengukurannya adalah tablet diberikan tekanan dengan nilai minimal 4 kg, kekerasan tablet yang baik antara 4-8 kg. Alat untuk mengukur kekerasan tablet adalah *hardness tester* (Ansel, 2008).

Gambar 2.1 *Hardness tester* (Kemenkes, 2018)

2.1.3.2. Uji waktu hancur

Uji waktu hancur tablet menggunakan alat yang namanya disintegrator. Enam tablet diujikan di dalam alat disintegrator. Berdasarkan persyaratan Farmakope Indonesia syarat uji waktu hancur tablet adalah semua tablet harus tidak lebih dari 15 menit untuk tablet tidak bersalut dan tidak lebih dari 60 menit untuk tablet bersalut. Apabila tablet atau 2 tablet tidak hancur secara sempurna maka diulangi pengujiannya dengan 12 tablet lainnya, tidak kurang dari 16 sampai 18 dari yang diujikan harus hancur semua. (Anonim, 2020)

Gambar 2.2 *Disintegrator tester* (Kemenkes, 2018)

2.1.3.3. Uji kerapuhan

Uji kerapuhan merupakan uji yang menyatakan ketahanan permukaan tablet terhadap gesekan ketika proses pengemasan, pengiriman, dan penyimpanan. Uji

kerapuhan juga cara lain untuk menentukan kekuatan tablet. Alat untuk menguji kerapuhan adalah friabilator. Prinsip kerja alat ini dengan cara memasukan sejumlah tablet terhadap gabungan efek dari goresan dan guncangan dengan cara memakai sejenis kotak plastik yang berputar pada kecepatan 25 rpm, lalu menjatuhkan tablet sejauh enam inci pada setiap putaran sebanyak 100 putaran. Syarat uji kerapuhan yang bagus adalah kehilangan berat kurang dari 0,5 % sampai 1%(Leon, *et al*., 1987)

Perhitungan uji kerapuhan sebagai berikut:

$$\%\text{kerapuhan} = \frac{Wo - Wf}{Wf} \times 100\%$$

Wo = berat awal tablet

Wf = berat tablet setelah proses

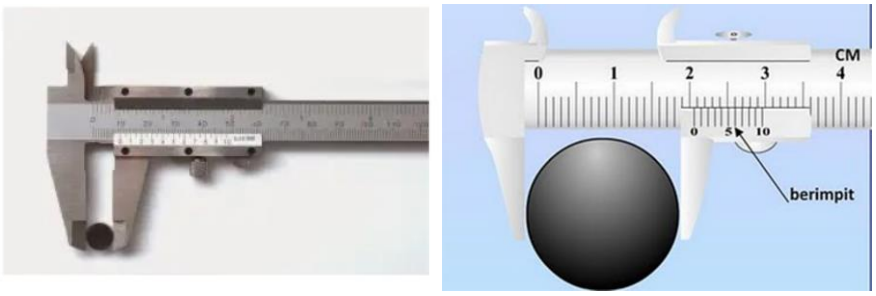
Gambar 2.3 *Friability tester* (Kemenkes, 2018)

2.1.3.4. Uji visual

Penampilan secara umum sengat penting dalam penerimaan konsumen terhadap suatu tablet yang menandakan tidak adanya kesalahan dalam proses pembuatan atau pencetakan suatu tablet. Pemeriksaan keseluruhan penampilan tablet berkaitan semua dengan tablet yang bisa dilihat secara visual seperti ukuran, warna, bau, bentuk, rasa, bentuk permukaan, cacat fisik, serta terbaca tidaknya tanda pengenal (Leon, *et al*., 1987).

2.1.3.5. Uji keseragaman ukuran

Ukuran dan bentuk dapat dituliskan, dipantau, dan dikontrol. Ketebalan tablet merupakan satu-satunya nilai dimensi yang berkaitan dengan proses. Ketebalan tablet akan bervariasi apabila tekanan kempa konstan namun pengisian *die* yang berubah begitu pula sebaliknya. Pengukuran ketebalan tablet dapat dilakukan dengan jangka sorong, dengan syarat ketebalan tablet adalah diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari 1 ⅓ tebal tablet (Kemenkes, 1979).



Gambar 2.4 Jangka sorong (Kemenkes, 2018)

2.1.3.6. Uji keseragaman Bobot

Pencetakan tablet yang akan dicetak menentukan berat tablet yang akan dihasilkan, semua bahan yang akan dicetak harus disesuaikan dengan tablet yang sudah dicetak terlebih dahulu agar tercapai berat tablet yang diharapkan.

Penyesuaian sangat diperlukan karena formulasi sediaan tergantung oleh berat tablet yang dihasilkan (Ansel, 2008). Sebanyak 20 tablet ditimbang lalu dihitung rata-rata bobot tablet. Jika ditimbang satu persatu tidak boleh lebih dari dua tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan dari kolom A dan tidak boleh ada satu pun tablet yang menyimpang dari tabel B.

Berikut ini ketentuan harga persen penyimpangan bobot yang ditentukan pada Farmakope Indonesia edisi ketiga yang dapat dilihat pada tabel 2.1 (Kemenkes, 1979).

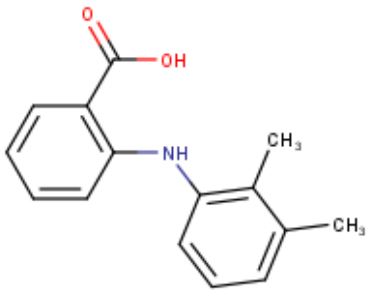
Tabel 2.1 Persen Penyimpangan Bobot Tablet.

Bobot Rata-rata	Penyimpangan bobot rata-rata (%)	
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg sampai dengan 150 mg	10%	20%
151 mg sampai dengan 300 mg	7,5%	15%
300 mg atau lebih	5%	10%

2.2. Asam Mefenamat

2.2.1. Deskripsi

Berdasarkan Informasi Spesialit Obat (ISO) edisi 48 tahun 2013 terdapat 74 merek dagang asam mefenamat yang beredar di Indonesia baik dalam bentuk kapsul ataupun tablet (Anonim, 2013). Asam mefenamat adalah obat analgesik golongan NSAIDs (*Non-Steroidal Anti-inflammatory Drugs*) termasuk dalam kelas II Biopharmaceutical Classification System (BCS) dengan kelarutan rendah dan permeabilitas yang tinggi (Deni, *et al*., 2020)



Gambar 2.5 Struktur asam mefenamat (Anonim, 2020)

Tablet asam mefenamat mengandung tidak kurang dari 93,0% dan tidak lebih dari 107,0% $C_{15}H_{15}NO_2$ dari jumlah yang tertera pada etiket.

1. Baku pembanding: Asam mefenamat BPFI (Baku Pembanding Farmakope Indonesia) tidak boleh dikeringkan. Simpan dalam wadah tertutup rapat, terlindung cahaya.
2. Identifikasi
   a. Larutkan serbuk tablet setara 25 mg asam mefenamat dalam 15 mL Kloroform P, kocok, terjadi fluroresensi hijau kuat pada cahaya ultraviolet dipanjang gelombang 254 nm.
   b. Larutkan sejumlah serbuk tablet setara 20 mg dalam 100 mL campuran asam hidroklorida 1 N-metanol P (1:99), kemudian disaring. Sejumlah hasil penyaringan (filtrat) diencerkan hingga kadar 20 µg/mL. Spektrum serapan ultra violet maksimum terjadi pada panjang gelombang lebih kurang 279 nm dan 350 nm.
3. Disolusi
   a. Media disolusi: 40 mL etanol P ditambahkan ke dalam dapar fosfat pH 8,0 hinggal volume 800 ml.
   b. Tipe alat 2: 75 rpm (*Rotation Per Minute*).
   c. Waktu: 45 menit.

   Lakukan penetapan kadar menggunakan spektrofotometri UV-Vis pada panjang golombang maksimum 286 nm. Selama 45 menit tidak boleh kurang dari 60% $C_{15}H_{15}NO_2$ terlarut dari keterangan etiket (Anonim, 2020).

4. Penetapan kadar

   Penetapan kadar dilakukan menggunakan spektrofotometri UV-Vis.

   Larutan baku: timbang sebanyak 12,5 mg asam mefenamat BPFI kemudian dilarutkan dengan metanol hingga 50 mL, larutan tersebut kemudian diencerkan hingga konsentrasi 11 ppm (*parts per million*).

   Larutan uji: sebanyak 20 tablet asam mefenamat yang sudah lolos uji keseragaman bobot diserbukkan hingga halus dan homogen. Timbang serbuk tablet dan dilarutkan hingga konsentrasi 250 ppm kemudian diencerkan hingga 11 ppm kemudian baca absorbansinya, lekukan pengulangan sebanyak 3 kali (Uno, *et al*., 2015).

2.2.2. Dosis dan Kontraindikasi

Asam mefenamat memiliki dosis 500 mg 3 kali sehari, lebih baik diminum setelah makan selama tidak lebih dari 7 hari. Kontraindikasi asam mefenamat sendiri berupa pengobatan nyeri peri operatif pada operasi CABG (*Coronary Artery Bypass Graft*), peradangan usus besar (Anonim, 2015)

2.2.3. Khasiat

2.2.3.1. Inflamasi

Inflamasi menggambarkan perubahan yang terjadi dalam respon pada kerusakan jaringan termasuk nyeri, kemerahan, rasa panas, bengkak, dan hilangnya fungsi. Perubahan ini terjadi didasari oleh meningkatnya permeabilitas pembuluh darah lokal dan penerimaan pada leukosit. Hal ini menyebabkan akumulasi pada sel inflamasi di tempat terjadinya kerusakan. Sel utama yang terlihat pada respon inflamasi akut adalah neutrofil dan magkrofag. Limfosit, basophil, eosinophil juga mengalami akumulasi. Respon inflamasi diproduksi dan dikendalikan oleh interaksi

berbagai mediator inflamasi, beberapa berasal dari leukosit, beberapa dari jaringan yang rusak. Contoh:

a. Histamin
b. Kinin (bradykinin)
c. Neuropeptide (substansi-P, *calcitonin gene-related peptide*)
d. Sitokin (contoh, interleukin(IL))
e. Metabolit asam arakidonat (eikosanoid)

Eicosanoid berperan besar dalam dalam reaksi inflamasi mayor dan beberapa terapi anti-inflamasi yang ada diambil dari hasil modifikasi senyawa ini. Asam arakidonat diperoleh terutama dari fosfolipid membran sel, yang digerakkan oleh kerja enzim fosfolipase A_2. Asam arakidonat kemudian mengalami metabolisme oleh siklooksiginase menjadi prostaglandin klasik (PGF_{2a}, PGD_2, PGE_2), tromboksan dan protasiklin, secara kolelektif dikenal sebagai prostanoid. Apabila asam arakidonat dimetabolisme oleh lipoksiginase maka akan menghasilkan leukotrien (Battista, 2017).

2.2.3.2. Anti-inflamasi

Anti-inflamasi adalah obat yang menghadang atau menghambat lepasnya mediator inflamasi yang menyebabkan panas, nyeri, bengkak, merah, dan gangguan fungsi. Anti-inflamasi juga didefinisikan sebagai golongan obat yang menekan atau mengurangi peradangan (Houglum, 2005). Obat anti-inflamasi yang utama digunakan karena efek anti-inflamasi spektrum luas adalah

a. Obat anti-inflamasi non-steroid (AINS)
b. Obat anti-inflamasi steroid (glukokortikoid)

Kedua kelas obat anti-inflamasi tersebut memiliki mekanisme kerja menghambat pembentukan eikosanoid.

Ada juga kelas obat lain yang mempunyai efek anti-inflamasi yang terbatas, yaitu:

a. *Disease-modifying antirheumatic drugs* (DMARDs)
b. Obat untuk mengatasi gout
c. Antihistamin
d. Obat untuk merawat kelainan kulit.

AINS memiliki mekanisme kerja berupa menghambat enzim siklooksigenase. Enzim siklooksiginase berperan dalam metabolisme asam arakidonat membentuk prostanoid. Siklooksiginase dapat dihambat melalui beberapa mekanisme, antara lain:

a. Penghambatan *irreversible*

   Penghambatan *irreversible* merupakan penghambatan yang dapat merusak gugus fungsi suatu molekul enzim dengan cara mengikat residu asam amino atau dengan merusak gugus fungsional dari enzim, contohnya Aspirin menyebabkan asetilasi pada situs aktif.
b. Penghambatan kompetitif

   Molekul penghambat akan bersaing dengan molekul substrat untum mencoba berikatan dengan sisi aktif dari enzim, namun setelah berikatan dengan sisi aktif enzim produk dari ikatan tersebut tidak akan langsung terbentuk, efeknya sejumlah enzim akan kompleks enzim substrat akan berkurang, contohnya Ibuprofen bekerja sebagai substrat kompetitif.
c. *Reversible*, penghambatan non-kompetitif

   Penghambatan non-kompetitif merupakan penghambat yang dapat berikatan dengan sisi aktif enzim ataupun sisi substrat, jika berikatan dengan bagian lain dari enzim, enzim akan berubah bentuk namun sisi aktif enzim akan tetap bisa berikatan dengan substrat tetapi kerja dari

enzim akan tidak terjadi, contohnya Parasetamol menangkap radikal bebas yang menggangu produksi hidroperoksidase, yang dipercaya memiliki peranan penting pada aktivitas siklooksiginase.

Siklooksiginase terdapat dalam dua bentuk isoform enzim:

a. COX-1: terekspresi di banyak jaringan, terutama di platelet, mukosa lambung dan pembuluh darah ginjal, dan berperan dalam transduksi sinyal sel fisiologis.
b. COX-2: meningkat pada tempat terjadinya inflamasi dan menghasilkan prostanoid yang berperan dalam proses dalam respon inflamasi (Battista, 2017).

2.2.4. Efek samping

Efek samping asam mefenamat dapat berupa ganguan sistem darah dan limpatik berupa agrunulositosis, aneima apalstika, hipolasia sumsum tulang, penurunan hematokrit, leukopenia. Dapat terjadi reaksi anafilaksis. Pada sistem syaraf dapat mengakibatkan meningitis aseptik, pandangan kabur; konvulsi, mengantuk. Diare, ruam kulit (hentikan pengobatan), kejang pada overdosis (Anonim, 2015)

2.3. Penggolongan obat

2.3.1. Obat paten

Obat paten merupakan obat yang masih hak paten (Kemenkes, 2010). Hak paten sendiri merupakan perlindungan Hak Kekayaan Intelektual yang bersifat teknologi, atau dikenal juga dengan istilah invensi, dan mengandung pemecahan terhadap masalah yang terdapat pada teknologi yang telah ada sebelumnya

2.3.2. Obat merek dagang

Obat merek dagang adalah obat generik yang dijual dengan nama dagang yang sesuai dengan keinginan dari produsen dan disebar luaskan (Anief, 2007). Di Indonesia obat paten memiliki masa paten

selama 20 tahun, selama 20 tahun itulah perusahaan tersebut memiliki hak istimewa, perusahaan lain tidak boleh membuat obat dengan generiknya kecuali ada kesepakatan antara perusahaan (Tjay & Kirana, 1993). Contoh merek dagang dari asam mefenamat adalah Asmef, Mefinal, Femisic, Ponstan dan banyak yang lainnya.

2.3.3. Obat generik

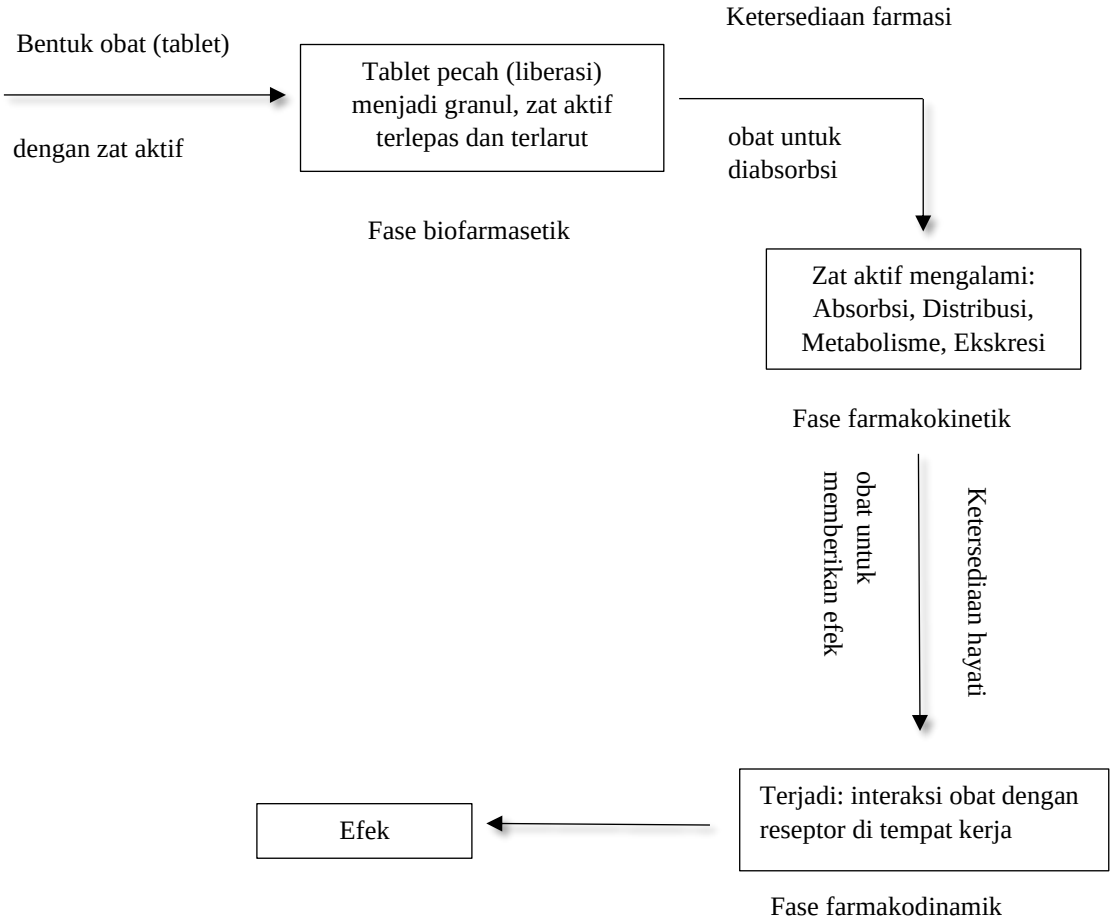
Obat generik adalah obat yang masa patennya sudah habis dan diproduksi secara bebas namun dipasarkan tidak dengan nama patennya melainkan dengan nama generiknya yaitu nama secara umum yang sudah ditetapkan WHO (*World Health Organization*) (Tjay & Kirana, 1993). Obat generik dibagi menjadi dua yaitu obat generik berlogo dan obat generik bermerek, keduanya memiliki zat berkhasiat yang sama, yang membedakannya adalah yang satu diberi merek yang satunya diberi logo generik. Obat generik berlogo sering disebut dengan obat generik yang mana obat hanya mencantumkan nama zat berkhasiat dan logo dari perusahaan (Idris, 2007).

2.4. Nasib obat dalam tubuh

Obat yang dikonsumsi seorang pasien ketika masuk ke dalam tubuh akan mengalami berbagai macam proses di dalam tubuh sebelum obat memberikan efek sesuai dengan tempat yang diinginkan atau dituju. Agar bisa mengerti proses tersebut perlu dimengerti masalah-masalah terkait biofarmasi, farmakokinetik, dan farmakodinamik sebagai ilustrasi proses yang dialami obat sebelum bekerja ditempat yang diinginkan (Anief, 2007). Biofarmasetik sendiri merupakan ilmu yang mempelajari pengaruh sediaan atau kegiatan terapetik obat. Sedangkan farmakodinamik merupakan ilmu yang mempelajari tentang cara kerja obat, efek obat terhadap fungsi organ, dan pengaruh obat terhadap struktur organ. Secara umum proses yang dialami oleh obat antara lain:

1. Fase biofarmasetik
2. Fase farmakokinetik
3. Fase farmakodinamik

Secara skema sebagai berikut:



Gambar 2.6 Proses obat di dalam tubuh (Anief, 2007)

2.4.1. Ketersediaan Farmasetik

Ketersediaan farmasetik adalah bagian dari suatu obat yang lepas dari bentuk sediaannya lalu dapat dilakukan resorbsi. Dengan kata lain ketersediaan farmasetik merupakan kecepatan suatu obat terlarut dan jumlah obat yang ada secara *in vitro* (Tjay & Rahardja, 2015).

Tablet yang masuk ke dalam saluran pencernaan akan terurai menjadi granul, tersusun atas zat aktif dan zat tambahan yang ada di dalam tablet. Selanjutnya granul akan terpecah menjadi partikel-partikel yang lebih kecil dan zat aktif dari obat akan terlepas, apabila kelarutan besar obat akan larut dalam cairan lambung dan

usus tergantung posisi dari zat aktifnya berada, selanjutnya zat aktif akan diabsorbsi oleh usus, kejadian ini disebut ketersediaan farmasi (Anief, 2007).

Obat yang bentuk sediaannya berupa larutan ketersediaan farmasinya akan tercapai dengan waktu yang lebih cepat, disebabkan larutan tidak mengalami proses diisintegrasi dan fase melarut. Memungkinkan apabila dua macam tablet yang memiliki zat aktif sama dengan kadar sama dari pabrik yang berbeda atau mengggunakan formula berlainan dapat menghasilkan efek yang berlainan. Hal ini dikarenakan adanya perbedaan ketersediaan hayati di antara kedua macam tablet tersebut (Anief, 2007).

Efek terapi suatu obat akan terasa ketika zat aktif sediaan memasuki pembuluh darah aorta, masuk ke hati, dan kembali masuk ke dalam peredaran darah dan disebarkan keseluruh jaringan tubuh. Pengukuran sediaan hayati dapat dilakukan secara *in vivo* dengan cara mengambil darah pasien dan diukur kadar obat dalam plama darah setelah mencapai keseimbangan antara semua cairan tubuh (kadar tunak) (Anief, 2007).

2.4.2. Farmakokinetik

Pada fase farmakokinetik, obat yang masuk ke dalam tubuh akan mengalami fase ADME yaitu absorbsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi yang berjalan secara simultan langsung atau tak langsung meliputi perjalanan suatu obat melintasi sel membran.

1. Absorbsi

   Absorbsi proses pemindahan obat melewati membran. Ada tiga jenis membran badan yaitu:

   a. Membran kulit
   b. Membran epitel usus.
   c. Membran sel tunggal.

   Mekanisme obat dalam melewati sel membran ada dua, yaitu transfer pasif dan transfer aktif khusus.

Pada proses transfer pasif membran tidak banyak berperan ketika obat melalui membran. Transfer pasif dibedakan sebagai berikut:

a. Filtrasi yaitu zat melewati pori-pori kecil dari membran, misalnya dinding kapiler.
b. Difusi yaitu zat melarut dalam lapisan lemak dari membran sel.

Pada transfer aktif memerlukan energi. Pemindahan dilakukan dengan cara terjadi interaksi antara obat zat hidrofil (makromolekul atau ion) dengan enzim spesifik seperti misalnya ATP (*Adenosine Triphosphate*) saling berikat. Sesudah melewati membran obat dan enzim akan terlepas kembali. Zat yang diresopsi dengan proses aktif ialah : glukosa, asam amino, asam lemak, vitamin B_1 , B_2, B_{12}, garam empedu, garam besi dan lain-lain.

Ada beberapa faktor yang mempengaruhi absorbsi seperti:

a. Kelarutan obat
b. Kemampuan difusi melintasi sel membran
c. Konsentrasi obat
d. Sirkulasi pada letak absorbs
e. Luas permukaan kontak obat
f. Bentuk obat
g. Rute pemakaian obat

2. Distribusi

Obat diserap ke dalam aliran darah agar obat dapat mencapai tepat pada tempat aksi yang dituju, harus melewati membran sel. Distribusi obat dilakukan di dalam susunan saraf pusat dan sawar darah-otak. Distribusi menggunakan prinsip-prinsip yang sama seperti perjalanan obat melewati sel membran lainnya. Sawar darah-otak merupakan suatu istilah yang digunakan untuk menunjukan perbedaan dari permeabilitas

pembuluh darah orak dengan pembuluh darah lainnya secara kuantutatif. Posisi sawar darah-otak di antara plasma dengan ruangan ekstra seluler dari otak.

Penumpukan obat bisa terjadi pada tempat peyimpanan tertentu yaitu:

a. Ikatan pada protein plasma yang bersifat dapat kembali di dalam darah dan jaringan lainnya.
b. Di dalam lemak, lemak merupakan penyimpanan kedua bagi obat.

3. Metabolisme

Biotransformasi merupakan perumpamaan yang sering digunakan untuk menggambarkan metabolisme obat di tubuh. Setiap obat merupakan zat asing bagi tubuh dan tidak diinginkan, dikarenakan tubuh berusaha merubah zat asing menjadi metabolit sekaligus bersifat hidrofil agar lebih mudah kerika diekskresikan ginjal. Jadi reaksi biotranformasi merupakan kejadian detoksikasi. Biotransformasi berlangsung terutama di hati, tetapi ada kejadian biotransformasi dalam ginjal, plasma dan selaput lendir di usus. Reaksi biotransformasi biasanya oksidasi, hidrolisa dan konjugasi.

4. Ekskresi

Ginjal merupakan organ yang berperan penting dalam kegiatan ekskresi obat. Obat diekskresikan dalam kondisi sebagai metabolit melalui ginjal dan urin. Obat yang diekskresikan bersamaan dengan feses berasal dari:

a. Obat yang tidak diserap dari penggunaan obat melalui oral.
b. Obat yang diekskresikan melalui empedu dan tidak tereabsorbsi dari usus.

Obat dapat diekskresikan melalui paru-paru, air liur, keringat atau dalam air susu. Obat dalam tubuh akan mengalami metabolisme dan ekskresi, dikarenakan itu lah dalam pemberian obat perlu diperhatikan kondisi fungsi ginjal ataupun hati dari

pasien, apakah dalam keadaan normal ataupun tidak perlu diperhatikan apakah obat yang diberikan dapar dimetabolismekan atau tidak, rute ekskresinya dan sebagainya (Anief, 2007).

2.4.3. Farmakodinamik

Farmakodinamika merupakan ilmu yang mempelajari efek obat terhadap fisiologi dan biokimia selular dan mekanisme kerja obat. Respon obat dapat menyebabkan efek fisiologis primer ataupun sekunder atau kedua-duanya. Efek primer merupakan efek yang diinginkan sedangkan efek sekunder merupakan efek yang dapat diinginkan ataupun tidak. Mula kerja obat dimulai ketika obat memasuki plasma darah dan berakhir ketika mencapai konsentrasi efektif minimum. Puncak kerja terjadi pada saat memasuki obat mencapai konsentrasi tertinggi di dalam darah atau plasma. Lama kerja dihitung dari ketika obat memberikan efek sampai habis berefek atau sering disebut onset (Anief, 2007).

2.5. Biopharmaceutical classification system

Boipharmaceutical classification system (BCS) merupakan kerangka kerja ilmiah yang mengklasifikasikan zat obat berdasarkan dari kelarutan dan permeabilitas usus. Amidon dan kawan-kawan memperkenalkan sistem pengklasifikasian ini. Prinsip dari BCS adalah jika dua produk obat menghasilkan profil konsentrasi yang sama disepanjang saluran gastrointestinal, mereka akan menghasilkan profil plasma yang sama setelah pemberian oral . Konsep ini dapat diringkas dengan mengikuti persamaan berikut:

$$J = P_w C_w$$

J merupakan aliran yang melintasi dinding usus, P_w adalah permeabilitas dinding usus ke obat dan C_w adalah konsentrasi di dinding usus. Dalam hal BE (*bioequivalen*), ini diasumsikan bahwa permeabilitas tinggi, kelarutan tinggi obat ditempatkan di produk obat cepat larut akan menjadi *bioequivalen*, kecuali perubahan besar-besaran dilakukan pada formulasi

obat. Data disolusi dapat digunakan sebagai pengganti data farmakokinetik untuk menunjukkan BE dari dua produk obat.

Mengacu kepada BCS, zat obat atau API (*Active Pharmaceutical Ingredient*) dibagi menjadi kelas rendah atau tinggi kelarutan dan permeabilitas, antara lain:

a. Kelas I: kelarutan tinggi-permeabilitas tinggi. (contoh: Propranolol, Parasetamol, Diltiazem, Verapamil, Choloroquin).
b. Kelas II: kelarutan rendah-permeabilitas tinggi. (contoh: Carbamazepine, Danazol, Glibenclamide, Ketoconazole, Nifedipine).
c. Kelas III: kelarutan tinggi-permeabilitas rendah. (contoh: Acyclovir, Atenolol, Captopril, Metformin, Ranitidine, Asam Mefenamat).
d. Kelas IV: kelarutan rendah-permeabilitas rendah. (contoh: Furosemide, Ritonavir, Taxol, Saquinavir) (Chavda, *et al*., 2010).

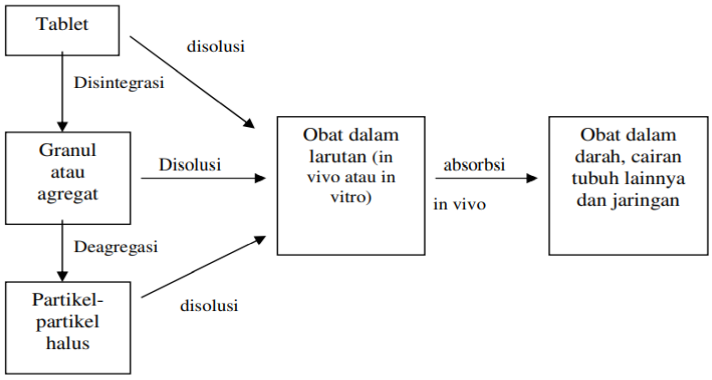
Gambar 2.7 *Biopharmaceutical Classification System*(Chavda, *et al*., 2010).

2.6. Disolusi

Disolusi (pelepasan obat dari bentuk sediaan) merupakan bagian penting dari pembuatan konvensional, sediaan oral padat dan pelepasan-dimodifikasi bentuk sediaan dan bisa jadi batasan laju untuk penyerapan obat yang diberikan secara oral. Secara fisikokimia, disolusi adalah proses dimana zat padat memasuki fase pelarut untuk menghasilkan

larutan. Disolusi obat merupakan *multi-step* proses yang melibatkan reaksi heterogen atau interaksi antara fase dari *solute-solute* dan *solvent-solvent*, dan permukaan *solute-solvent*. Reaksi heterogen merupakan proses perpindahan massa secara keseluruhan dapat dikategorikan sebagai penghilangan zat terlarut dari fase padat. Peneyesuaian *solute* dalam fase *liquid* dan difusi dan/atau konvektif transport zat terlarut menjauh dari permukaan solid/liquid ke fase *bulk* (Dressman & Krämer, 2005).

Meskipun banyak keuntungan dari sediaan tablet oral, ada permasalahan yang terikait dengan faktor formulasi sampai batas tertentu masih membuat ilmuan farmasi kebingungan, di dalam obat lepas segera, sifat pelepasan tergantung oleh disintregrasi dari bentuk sediaan padat dan pelarutan obat dari partikel disintregrasi.



Gambar 2.8 Proses disintegrasi dan disolusi tablet dalam kondisi *In Vitro* atau *In Vivo* (Martin, *et al*., 2008)

2.6.1. Alat-alat disolusi

Pada kasus tertentu kecepatan disintregrasi mempengaruhi suatu disolusi obat, dalam hal itu dapat mempengaruhi paparan sistemik dan pada akhirnya berpengaruh terhadap *bioavailabilitas* dan *bioekuivalensi*. Seiring berjalannya waktu USP (*United States Pharmacopeia*) menawarkan total tujuh perangkat, dari tujuh

perangkat diantaranya diperkenalkan perangkat untuk produk penggunaan ke kulit. (Dressman & Krämer, 2005)

Pemilihan apparatus disolusi harus dipertimbangkan selama perkembangan metode disolusi, selama itu bisa berefek kepada hasil dan durasi tes. Berdasarkan USP tipe Apparatus disolusi ada tujuh antara lain:

a. Apparatus 1 (*Rotating Basket*)
b. Apparatus 2 (*Paddle Assembly*)
c. Apparatus 3 (*Reciprocating Cylinder*)
d. Apparatus 4 (*Flow-Through Cell*)
e. Apparatus 5 (*Paddle Overdisk*)
f. Apparatus 6 (*Cylinder*)
g. Apparatus 7 (*Reciproacting Holder*)

Berdasarkan *European Pharmacopoiea* (2002) pembagian apparatus berdasarkan bentuk sediaan dapat dilihat pada tabel 2.2 (Dressman & Krämer, 2005).

Tabel 2.2 Penggolongan Apparatus Disolusi Berdasarkan Bentuk Sediaan

Bentuk sediaan	Apparatus
Sediaan padat	*Paddle Apparatus*
	Basket Apparatus
	Flow-thourgh Apparatus
Transdermal patches	*Disk Assembly Method*
	Cell Method
	Rotation Cylinder Method
Bentuk sediaan spesial	*Chewing Apparatus*
	Flow-through Apparatus

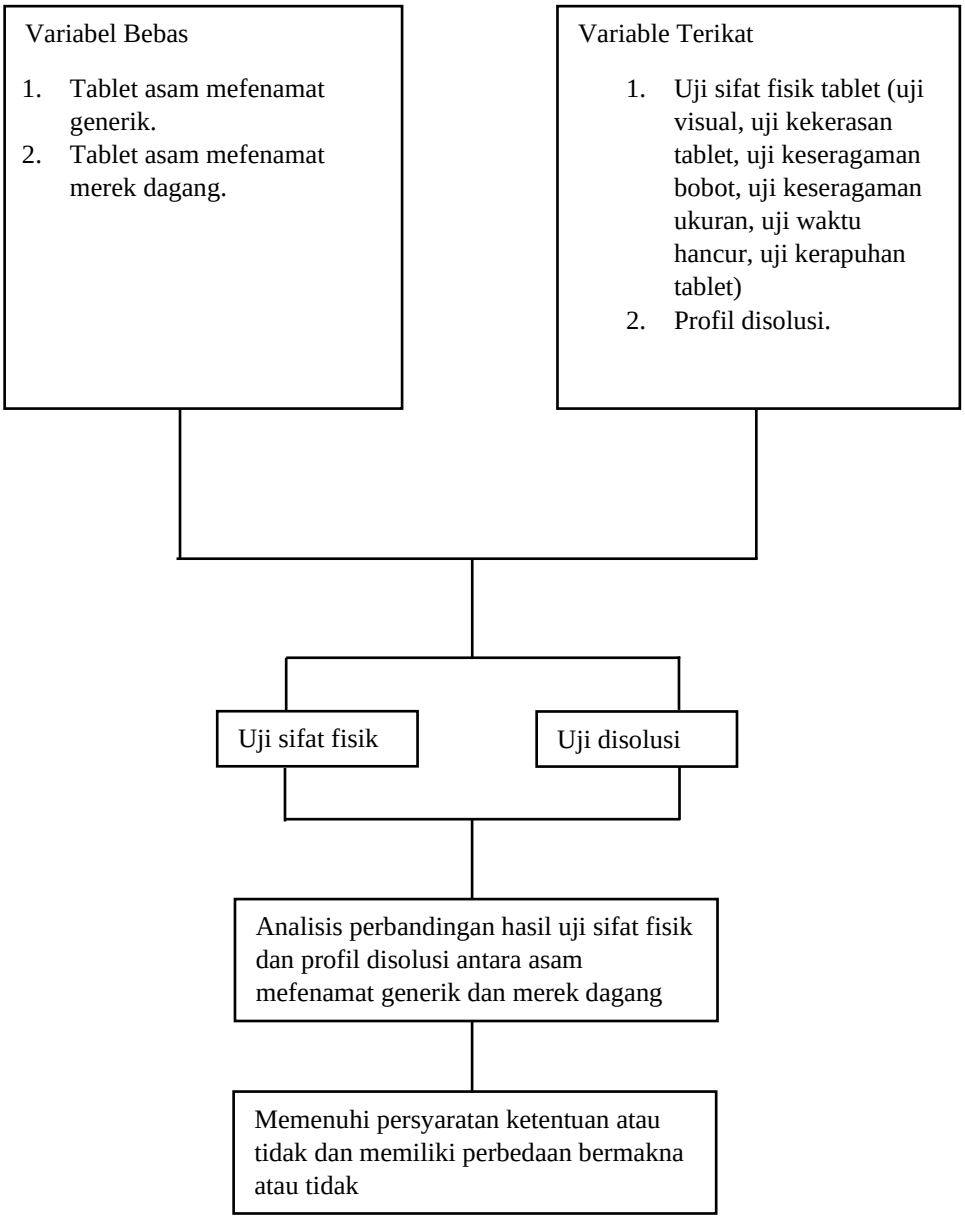
2.6.2. Faktor-faktor yang mempengaruhi disolusi

Kecepatan disolusi dari suatu bahan padat dalam cairan dapat dipengaruhi beberapa faktor antara lain :

a. Faktor instrinsik obat
    1) Luas permukaaan partikel
    2) Distribusi ukuran partikel
    3) Bentuk partikel
    4) Polimorfi
    5) Bentuk asam, basa, garam
b. Faktor lingkungan medium
    1) Viskositas cairan
    2) Temperatur
    3) Konsentrasi partikel yang terdisolusi
    4) Kecepatan mengalirnya cairan
    5) Komposisi medium pH
c. Faktor teknologi

    Perbedaan metode yang digunakan dalam produksi turut mempengaruhi disolusi obat. Demikian pula pengunaan bahan-bahan tambahan dalam produksi. Contoh bahan tambahan yang sering digunakan adalah pensuspensi yang akan menurunkan laju disolusi karena kenaikan kekentalan. Contoh lain adalah bahan pelicin yang bersifat hidrofob karena mampu menolak air sehingga menurunkan laju disolusi obat. Laju disolusi dipengaruhi oleh difusi molekul-molekul zat terlarut melalui lapisan difusi ke dalam bahan dari larutan tersebut

2.7. Kerangka Konsep



Gambar 2.9 Kerangka Konsep