

**FORMULASI SEDIAAN TABLET *FAST DISINTEGRATING*
ANTASIDA DENGAN *STARCH 1500* SEBAGAI BAHAN
PENGHANCUR DAN LAKTOSA SEBAGAI BAHAN PENGISI**

SKRIPSI



Oleh :

**SHINTA KURNIA DEWI
K 100060161**

**FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS MUHAMMADIYAH SURAKARTA
SURAKARTA
2010**

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Asam lambung sangat berperan dalam proses pencernaan, namun apabila produksinya terlalu berlebihan, maka akan menyebabkan rasa sakit pada tukak lambung, yang pada umumnya disebut dengan maag. Asam klorida tersebut dapat mengikis dinding lambung, sehingga menyebabkan rasa perih dan sakit. Asam lambung yang berlebihan tersebut dapat dinetralsir dengan suatu antasida (obat maag). Antasida merupakan kombinasi antara aluminium hidroksida dan magnesium hidroksida yang bersifat basa sehingga dapat mengurangi asam lambung yang berlebih (Darsono, 2009)

Antasida banyak digunakan untuk mengurangi asam lambung yang berlebih, dan rasa nyeri ulu hati akibat iritasi oleh asam lambung dan pepsin sehingga diperlukan efek obat yang cepat serta penggunaan obat yang mudah. Oleh karena itu, untuk mempermudah penggunaan antasida dalam masyarakat maka dilakukan penelitian untuk membuat formulasi sediaan *fast disintegrating tablet* agar waktu hancur dan waktu onset obat lebih cepat serta diperoleh sediaan yang lebih praktis jika dibandingkan sediaan yang lain.

Fast disintegrating tablet merupakan tablet yang diformulasi cepat hancur bersama saliva tanpa perlu adanya air, selain itu tablet tersebut dapat *terdisintegration* sempurna didalam rongga mulut dalam waktu 1 menit bahkan dapat juga dalam waktu 5-30 detik (Klancke, 2003). *Fast disintegrating tablet* juga lebih nyaman

digunakan dalam keadaan di mana bentuk sediaan oral lain seperti tablet dan sirup yang kurang praktis, contoh: saat bekerja atau berpergian (Klancke, 2003).

Bahan tambahan yang paling berpengaruh dalam *fast disintegrating tablet* adalah bahan penghancur atau *superdisintegrant (starch 1500)* yang berguna untuk mempercepat kehancuran tablet begitu berada dalam mulut. *Starch 1500* memiliki mekanisme kerja sebagai bahan penghancur sama seperti *superdisintegrant* (Anonim, 1999) yang dapat menghancurkan tablet dalam konsentrasi yang rendah (Shangraw, 1980). Bahan pengisi (laktosa) digunakan untuk menjaga kekerasan tablet, membantu memperbaiki sifat fisik tablet, granulnya cepat kering, hampir tidak bereaksi dengan semua zat aktif dan laktosa memiliki harga yang murah. Berdasarkan ulasan diatas, maka perlu dilakukan penelitian mengenai pengaruh penggunaan bahan *superdisintegrant (starch 1500)* dan penggunaan bahan pengisi (laktosa) terhadap sifat fisik dari tablet yang dihasilkan (Bandelin, 1989).

Metode yang digunakan adalah metode optimasi *simplex lattice design* (SLD), metode ini bertujuan untuk menentukan konsentrasi *starch 1500* dan laktosa yang tepat dalam formulasi FDT antasida yang dapat memberikan waktu hancur yang cepat sehingga pelepasan zat aktif juga cepat.

B. Perumusan Masalah

Bagaimanakah pengaruh kadar bahan penghancur *starch 1500* sebagai *superdisintegrant* dan kadar laktosa sebagai bahan pengisi pada formulasi *fast disintegrating tablet* Antasida terhadap sifat fisik tablet meliputi waktu hancur,

kekerasan, dan kerapuhan dari *fast disintegrating tablet* dengan menggunakan metode optimasi model *simplex lattice design*?

C. Tujuan Penelitian

Mengetahui pengaruh kadar *starch 1500* sebagai *superdisintegrant* dan kadar laktosa sebagai bahan pengisi pada formulasi *fast disintegrating tablet* Antasida terhadap sifat fisik tablet meliputi waktu hancur, kekerasan, dan kerapuhan dari *fast disintegrating tablet* dengan menggunakan metode optimasi model *simplex lattice design*.

D. Tinjauan Pustaka

1. Antasida

Antasida adalah senyawa yang mempunyai kemampuan menetralkan asam klorida(lambung) atau mengikatnya. Dosis tunggal yang dianjurkan saat ini untuk antasida adalah jumlah antasida yang dapat menetralkan 50 mmol asam klorida. Pemakaian dilakukan satu dan tiga jam setelah makan serta sebelum tidur (Estuningtyas, A and Azalia, 2007).

Antasida biasanya merupakan kombinasi aluminium hidroksida dan magnesium hidroksida, bekerja menetralkan asam lambung dan menginaktifkan pepsin, sehingga rasa nyeri uluh hati akibat iritasi oleh asam lambung dan pepsin dapat berkurang. Efek laksatif dari magnesium hidroksida akan mengurangi gelembung-gelembung gas, yakni efek konstipasi dari aluminium hidroksida, dalam saluran cerna yang menyebabkan rasa kembung berkurang (Darsono, 2009).

2. *Fast disintegrating tablet (FDT)*

Fast disintegrating tablet mengandung berbagai macam zat aktif farmasetik yang mencakup banyak kategori terapeutik dan dapat menjadi aplikasi bagus dalam penanganan pediatrik dan geriatrik. Waktu untuk penghancuran *fast disintegrating tablet* adalah kurang dari satu menit. *Fast disintegrating tablet* ditandai dengan daya serap yang tinggi, berat jenis yang rendah dan kekerasan yang rendah (Klancke, 2003). Meskipun cepat hancur dan banyak dipilih pasien, bukan berarti *fast disintegrating tablet* memiliki efek terapeutik yang lebih cepat. Formula *fast disintegrating tablet* dikembangkan sebagai sediaan bentuk tablet baru karena memiliki keuntungan yaitu :

- a. Baik untuk pasien yang memiliki kesulitan dalam menelan obat.
- b. Obat dapat dibuat dengan dosis yang tinggi.
- c. Menjamin onset yang cepat saat dibutuhkan.
- d. Memiliki rasa yang nyaman di dalam mulut.
- e. *Cost effective* (Kundu and Sahoo, 2008)

Formulasi *fast disintegrating tablet* diresepkan umumnya untuk pasien yang mengalami kesulitan menelan, pediatrik, geriatrik dan pasien skizofrenia. *Fast disintegrating tablet* juga lebih nyaman digunakan dalam keadaan di mana bentuk sediaan oral lain seperti tablet dan sirup yang kurang praktis, contoh: saat bekerja atau berpergian (Klancke, 2003).

Kelemahan utama dari *fast disintegrating tablet* adalah membutuhkan suatu sistem pengemasan yang lebih tinggi tingkat perlindungannya, hal ini berkaitan

dengan kekerasan dan kerapuhan tablet yang lebih rendah serta sangat porousnya tablet (Sulaiman, 2007).

Pembuatan *fast disintegrating tablet* membutuhkan adanya *superdisintegrant* dalam formulasi tablet dan bahan-bahan yang mudah larut dalam air untuk meningkatkan waktu hancur tablet (Rawas-Qalaji *et al.*, 2006). *Super disintegrant* mempunyai peranan penting dalam formulasi FDT (Kundu, 2008) dan umumnya digunakan pada konsentrasi kecil, biasanya 1 sampai dengan 10% berat relatif terhadap total berat tablet. Contoh *superdisintegrants* adalah *microcrystalline cellulose*, *crospovidone*, *pregelatinized starch* dan *sodium glycolate pati* (Makooi-Morehead *et al.*, 1999).

3. Bahan-bahan Tambahan

Bahan tambahan pembuatan tablet memiliki berbagai macam fungsi dan biasanya jumlah bahan tambahan pembantu yang diperlukan pada tablet *fast disintegrating tablet* jumlahnya cukup besar. Pada dasarnya bahan pembantu tablet harus bersifat netral, tidak berbau, dan tidak berasa dan sedapat mungkin tidak berwarna.

Beberapa zat tambahan atau zat pembantu pada tablet *fast disintegrating tablet* diantaranya adalah :

a. Bahan pengisi

Bahan pengisi menjamin tablet memiliki bobot dan ukuran tablet yang diinginkan jika dosis zat aktif tidak cukup untuk membuat massa tablet, memperbaiki daya kohesi sehingga tablet dapat dikempa dengan baik, serta mengatasi masalah kelembaban yang mempengaruhi kestabilan zat aktif. Bahan pengisi dalam formulasi

FDT biasanya memakai bahan yang mudah larut dalam air dan dapat memberikan rasa nyaman di dalam mulut (Kundu *and* Sahoo, 2008). Adapun sifat bahan pengisi harus netral secara fisiologis dan kimia (Voigt, 1984).

b. *Superdisintegrant*

Bahan penghancur atau *superdisintegrant agent* merupakan bahan utama dalam formulasi FDT. *Superdisintegrant* ditambahkan untuk memudahkan pecahnya atau hancurnya tablet saat kontak dengan air dimana akan menaikkan luas permukaan dari fragmen-fragmen tablet yang akan mempermudah lepasnya obat dari tablet (Alifah, 2002). Daya mengembang *superdisintegrant* sangat tinggi dan cepat sehingga mampu mendesak kearah luar secara cepat yang akan menyebabkan tablet cepat hancur (Sulaiman, 2007).

Beberapa mekanisme aksi *superdisintegrant* dalam mendisintegrasikan tablet, antara lain:

1) Aksi kapiler (*Capillary action*)

Tablet yang merupakan hasil pengmpaan dari granul, memiliki pori-pori kapiler. Pada saat tablet bersinggungan dengan medium air, maka air akan berpanetrasi masuk ke dalam pori-pori tablet. Akibatnya ikatan antar partikel menjadi lemah dan pada akhirnya tablet akan pecah (Sulaiman, 2007).

2) Pengembangan (*Swelling*)

Beberapa bahan penghancur apabila terkena air maka akan mengembang, akibatnya partikel penyusun tablet akan terdesak dan pecah. Hancurnya tablet dengan mekanisme ini dipengaruhi oleh struktur pori-pori tablet. Semakin kecil pori-pori

granul yang ada di dalam tablet, maka semakin besar tenaga untuk menghancurkan tablet (Sulaiman, 2007).

3) Perubahan bentuk (*Deformation*)

Partikel yang mengalami penekanan pada proses pengempaan akan berubah bentuknya. Apabila tablet terkena air maka air akan masuk ke dalam partikel tablet dan akan memacu partikel kembali ke bentuk semula, maka partikel tablet akan berdesakan sehingga tablet akan hancur (Sulaiman, 2007).

c. Bahan pelicin

Bahan pelicin ditambahkan pada pembuatan tablet yang berfungsi untuk mengurangi gesekan yang terjadi selama kompresi tablet (*lubricant*), untuk meningkatkan sifat alir granul (*glidant*) atau mencegah bahan yang dikempa agar tidak melekat pada dinding ruang cetak dan permukaan tablet (*anti adherent*). Bahan pelicin dengan sifat hidrofobik cenderung akan memberikan efek yang negatif pada waktu hancut tablet (menurunkan *disintegrasi*). Adanya lapisan hidrofobik yang menutupi granul atau partikel akan menyebabkan kesulitan penetrasi air dan waktu hancur tablet akan semakin lama (Sulaiman, 2007). Sehingga pemilihan bahan pelicin yang baik untuk tablet FDT yang bersifat hidrofilik sehingga tidak mengganggu waktu hancur tablet. Bahan pelicin yang biasa digunakan adalah : talk, mg stearat, asam stearat, natrium stearat, licopodium, lemak paraffin cair dan PEG (Banker and Anderson, 1986).

d. Bahan pemberi rasa (*Flavour*)

Bahan pemanis sering digunakan untuk menutupi rasa pahit atau rasa tidak enak dari obat yaitu sakarida, siklamat, dekstrat dan bahan pemanis lainnya yang cocok. Rentang penimbangan bahan pemberi rasa dari 1% hingga 4% dari berat total tablet.

e. Bahan-bahan tambahan lain

Bahan-bahan tambahan lain yang dapat ditambahkan dalam pembuatan tablet adalah bahan pewarna, bahan pemanis (Voigt, 1984). Bahan pemanis yang bisa digunakan adalah manitol, aspartam, sukrosa, xylitol.

4. Metode Pembuatan *Fast Disintegration Tablet*

Proses produksi sediaan padat seperti tablet merupakan tahapan proses yang kompleks. Tahapan ini melibatkan semua sifat fisika-kimia baik bahan aktif maupun eksipien serta interaksi yang terjadi antar semua komponen yang terdapat dalam formula (Sulaiman, 2007). Metode pembuatan *fast disintegration tablet* antara lain:

a. *Freeze drying*

Obat (zat aktif) diselimuti matrik yang larut air bertujuan untuk meningkatkan waktu hancur tablet dalam beberapa detik ketika dimasukkan ke dalam mulut. Kekurangan dari metode ini membutuhkan biaya yang tinggi dan memiliki keterbatasan dalam penyesuaian dosis. Metode ini dapat digunakan untuk zat aktif yang secara kimia stabil, tidak larut air, dan memiliki ukuran partikel kurang dari 50 μm . Dosis tablet dengan metode *freeze-drying* hanya terbatas hingga 60 mg, semakin tinggi ukuran partikel akan mengakibatkan sedimentasi selama proses produksinya (Kundu *and* Sahoo, 2008).

b. *Moulding*

Moulding dilakukan dengan dua cara, yaitu *Moulding* dengan pemberian tekanan dan *moulding* dengan pemberian pemanasan. *Moulding* dengan pemberian tekanan dilakukan dengan cara campuran bahan yang telah dicampur, dibasahkan dengan pelarut (biasanya air atau etanol) didalam plat sehingga membentuk massa lembab.

Moulding dengan pemanasan, obat dilarutkan dengan matrik yang mudah meleleh. Produk yang dihasilkan dengan metode ini berupa dispersi padat yang memiliki keuntungan mudah larut dalam waktu 5-15 detik dan dapat dibuat dengan dosis tinggi. Kekurangan metode ini yaitu memiliki kestabilan obat yang rendah, memiliki kekerasan tablet yang rendah, dan membutuhkan banyak biaya (Kundu *and* Sahoo, 2008).

c. Metode Kempa Langsung / *Direct Compression*

Merupakan pencetakan bahan obat dan bahan tambahan yang berbentuk serbuk antar partikel sehingga tablet memiliki kekompakan yang cukup (Voigt, 1984). Metode ini menghindari banyak masalah yang ada pada granulasi basah dan kering, tetapi sifat fisik ,masing-masing bahan pengisi merupakan hal kritis dimana perubahan yang sedikit saja dapat merubah sifat alir dan kompaktibilitas menjadi tidak sesuai untuk dikempa langsung (Anonim, 1995).

Metode pembuatan tablet secara kempa langsung merupakan metode yang paling disenangi, hal ini karena kempa langsung memberi beberapa keuntungan diantaranya: tahapan produksinya sangat singkat (hanya pencampuran dan pengempaan), peralatan yang dibutuhkan tidak banyak, ruangan yang dibutuhkan

kecil dan tidak banyak, tenaga yang dibutuhkan lebih sedikit karena prosesnya singkat maka stabilitasnya tetap terjaga (dapat meningkatkan stabilitas produk). (Sulaiman, 2007).

d. Granulasi Basah (*wet granulation*)

Metode ini merupakan yang terluas digunakan orang dalam memproduksi tablet kompresi (Ansel, 2005). Granulasi basah adalah metode yang konvensional dalam mengubah serbuk menjadi serbuk yang mudah mengalir, dan memiliki kekompakan sehingga bentuk tablet bagus (Van Kamp, 1987).

Larutan bahan pengikat biasanya digunakan secukupnya pada metode granulasi basah agar ikatan parikelnya minimal (Bandelin, 1989). Jika partikel-partikel serbuk dibasahi pada tingkat permukaan, suatu lapisan cairan akan terbentuk pada permukaannya dan dapat bergabung membuat jembatan cairan pada titik kontak, hal ini berpengaruh pada kekompakan tablet (Sheth *et al.*, 1980).

Metode ini digunakan untuk obat-obat yang tahan terhadap pemanasan dan yang tidak mudah terurai oleh air. Keuntungan dari metode ini antara lain menaikkan koneksitas dan kompresibilitas serbuk. Sehingga tablet yang akan dibuat dengan mengempa sejumlah granul pada tekanan kompresi tertentu diperoleh massa yang kompak dalam arti bentuk tablet bagus, keras dan tidak rapuh (Bandelin, 1989).

Kekurangan dari metode ini yaitu perlu banyak tenaga, memerlukan material yang harus dipertimbangkan dan ditangani banyak orang untuk memproses langkah-langkah tersebut dan mahal (Van Kamp, 1987).

5. Sifat Fisik Granul

a. Sifat Alir

Sifat alir granul dapat diketahui dengan 2 cara, yaitu dengan pengukuran secara langsung (kecepatan alir) dan pengukuran secara tidak langsung (sudut diam dan pengetapan).

1) Uji kecepatan alir

Uji kecepatan alir merupakan metode pengukuran yang sangat sederhana dan dapat langsung diketahui kecepatan atau waktu yang dibutuhkan sejumlah serbuk untuk mengalir. Pada umumnya serbuk dikatakan mempunyai sifat yang baik jika 100 gram serbuk yang diuji mempunyai waktu alir ≤ 10 detik atau mempunyai kecepatan alir 10 gram/detik (Sulaiman, 2007).

$$V = \frac{m}{t} \dots\dots\dots(1)$$

Keterangan :

m = Massa granuL (gram)
t = Waktu alir granul (detik)

2) Uji sudut diam

Uji sudut diam merupakan uji pengukuran sifat alir secara tidak langsung. Sudut diam merupakan sudut yang dapat dibentuk oleh sejumlah serbuk setelah serbuk diberi perlakuan (Sulaiman, 2007). Sudut yang terbentuk dihitung dengan persamaan:

$$tg \beta = \frac{h}{r} \dots\dots\dots(2)$$

Keterangan:

β : sudut diam
h : tinggi kerucut
r : jari-jari kerucut

3) Uji Penetapan

Pengukuran sifat alir dengan metode penetapan yaitu dengan melakukan penghentakan (*tapping*) terhadap sejumlah serbuk dengan menggunakan alat volumeter (*mechanical tapping device*) (Sulaiman, 2007). Granul mempunyai sifat alir bagus bila indeks tapnya tidak lebih dari 20% (Fudholi, 1983). Persamaan untuk menghitung sudut penetapan yaitu :

$$T\% = \frac{(V_o - V_t)}{V_o} \times 100\% \dots\dots\dots(3)$$

b. Distribusi Ukuran Partikel

Ukuran dan distribusi ukuran partikel atau granul akan mempengaruhi bobot tablet, keseragaman bobot, waktu disintegrasi, kerapuhan (*friabilitas*) sifat alir, dan kinetika kecepatan pengeringan pada granulasi basah. Metode yang sering digunakan untuk mengukur ukuran partikel dan distribusi partikel adalah mikroskopi, pengayakan, dan sedimantasi (Fonner *et al.*, 1981).

c. Kandungan Lembab (*Moisture Content*)

Material yang akan dikempa harus memiliki kandungan lembab/kadar air dalam batas-batas tertentu. Hal ini penting karena berhubungan dengan sifat alir, proses pengempaan, kompatibilitas, dan stabilitas. Salah satu cara untuk mengetahui kelembaban suatu bahan padat adalah dengan perhitungan menggunakan data berdasarkan bobot keringnya. Angka hasil perhitungan ini dianggap sebagai kandungan lembab (MC/*moisture content*) (Sulaiman, 2007). Persamaan untuk menghitung MC yaitu:

$$\%MC = \frac{\text{Bobot air dalam sampel}}{\text{Bobot sampel kering}} \times 100\% \dots\dots\dots(4)$$

d. Kompaktibilitas dan Kompresibilitas

Kompaktibilitas merupakan kemampuan bahan untuk membentuk massa yang kompak setelah diberi tekanan. Pengujiannya dilakukan dengan menguji kekerasan tablet hasil pengempaan dengan volume dan tekanan tertentu.

Kompresibilitas adalah kemampuan serbuk untuk berkurang atau menurun volumenya setelah diberi tekanan atau perlakuan lainnya (*pressure or stress*). Pengujiannya dapat dilakukan dengan mengukur pengurangan volume atau ketebalan tablet terhadap sejumlah tertentu serbuk setelah diberi tekanan atau pengetapan (uji pengetapan granul) (Sulaiman, 2007).

6. Sifat Fisik Tablet

a. Keseragaman bobot

Tablet tidak bersalut harus memenuhi keseragaman bobot sebagai berikut : Timbang 20 tablet, hitung bobot rata-rata tiap tablet. Jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A, dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B. Jika tidak mencukupi 20 tablet, dapat digunakan 10 tablet; tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom B (Anonim, 1979).

Tabel 1. Persentase penyimpangan bobot tablet menurut Farmakope Indonesia III (Anonim, 1979)

Bobot rata-rata	Penyimpangan bobot rata-rata dalam %	
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg-150 mg	10%	20%
151 mg-300 mg	7,5%	15%
Lebih dari 300 mg	5%	10%

b. Kekerasan

Kekerasan merupakan parameter yang menggambarkan ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik seperti guncangan dan terjadinya keretakan tablet selama pembungkusan, pengangkutan, dan pendistribusiannya kepada konsumen. Kekerasan tablet yang baik adalah 4-8 kg (Parrott, 1971).

c. Kerapuhan

Kerapuhan obat merupakan ketahanan tablet dalam melawan tekana mekanik terutama guncangan dan pengikisan. Kerapuhan dinyatakan dalam prosentase bobot yang hilang selama uji kerapuhan. Tablet yang baik mempunyai nilai kerapuhan tidak lebih dari 1% (Parrott, 1971).

d. Uji penghancuran yang dimodifikasi(waktu hancur)

Waktu untuk penghancuran FDT umumnya kurang dari satu menit dan waktu penghancuran actual yang dapat dialami pasien merentang antara 5-30 detik. Waktu penghancuran untuk FDT perlu dimodifikasi karena penghancuran disyaratkan tanpa air, Setiap tablet diletakkan diatas cawan petri berdiameter 10 cm berisi air (10 ml). (Klancke, 2003).

7. Uji Penetralan Asam Basa

Uji penetralan asam basa dilakukan untuk mengetahui seberapa besar antasida tersebut dapat mengurangi keasaman lambung dengan menggunakan simulasi cairan lambung (USP XVII). Cairan lambung ini adalah simulasi gerakan pengosongan lambung di dalam perut dengan menggunakan simulasi intruduction lambung baru fluida pada interval periodik. Prosedur laboratorium in vitro ini berfungsi untuk menggambarkan sifat dinamis dari perut sejati dalam tubuh dan berfungsi sebagai metode evaluasi kerja dari antasid. Pemeliharaan pH cairan lambung di atas 3 dianggap menunjukkan peningkatan aktivitas buffering asam (Kaplan, 1966).

8. Evaluasi Kelayakan *Fast Disitegrating Tablet*

Evaluasi kelayakan FDT dilakukan dengan *teknik accidental sampling*, dengan populasi heterogen sejumlah 20 responden dengan cara sebagai berikut : masing-masing responden diminta pula memberi tanggapan rasa, waktu hancur terhadap formula X dan Y, kemudian responden diminta untuk mengisi *quesioner* yang telah disediakan.

9. Optimasi Model *Simplex Lattice Design*

Optimasi adalah suatu metode atau desain eksperimental untuk memudahkan dalam penyusunan dan interpretasi data secara matematis (Amstrong and James, 1996).

Model *Simplex Lattice Design* adalah model optimasi yang paling sederhana, baik digunakan untuk optimasi campuran antar bahan dalam sediaan padat, semi padat atau pemilihan pelarut.

Suatu formula merupakan campuran yang terdiri dari beberapa komponen. Setiap perubahan fraksi dari salah satu komponen dari campuran akan mengubah sedikitnya satu variabel atau bahkan lebih fraksi komponen lain. Jika X_1 adalah fraksi dari komponen 1 dalam campuran fraksi, maka :

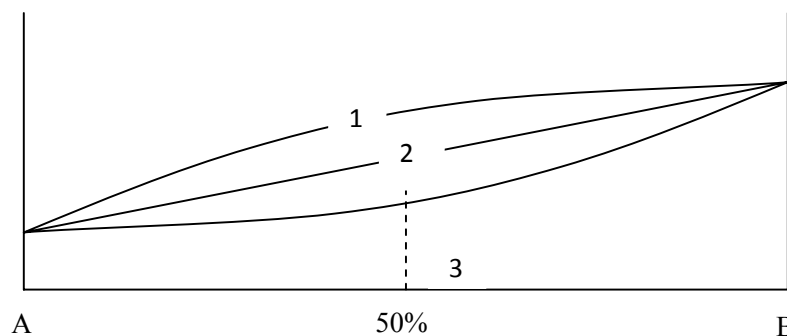
$$0 \leq X_1 = 1, 2, \dots, q \dots \dots \dots (5)$$

Campuran terdiri dari beberapa komponen dapat dinyatakan sebagai berikut.

$$X_1 + X_2 + \dots + X_q = \dots \dots \dots (6)$$

Area yang menyatakan semua kemungkinan kombinasi dari komponen-komponen dapat dinyatakan oleh interior dan garis batas dari suatu gambar dengan q tiap sudut dan $q-1$ dimensi. Semua fraksi dari kombinasi 2 campuran dapat dinyatakan sebagai garis lurus.

Jika ada 2 komponen ($q=2$), maka akan dinyatakan sebagai 1 dimensi yang merupakan gambar garis lurus seperti terlihat pada Gambar 2, titik A menyatakan suatu formula yang hanya mengandung komponen A, titik B menyatakan suatu formula yang hanya mengandung komponen B, sedangkan garis AB menyatakan semua kemungkinan campuran A dan B. Titik C menyatakan campuran 0,5 komponen A dan 0,5 komponen B.



Gambar 1. Simplex Lattice Design model linear (Armstrong and James, 1996)

Kurva 1 menunjukkan bahwa adanya interaksi yang positif, yaitu masing-masing komponen saling mendukung. Kurva 2 menunjukkan bahwa tidak ada interaksi yaitu masing-masing komponen tidak saling mempengaruhi. Sedangkan kurva 3 menunjukkan bahwa adanya interaksi yang negatif, yaitu masing-masing komponen saling meniadakan.

Hubungan fungsional antara respon (variabel tergantung) dengan komposisi (variabel bebas) dinyatakan dengan persamaan :

$$Y = \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_{1,2} X_1 X_2 \dots \dots \dots (7)$$

Y : respon

X_1 dan X_2 : fraksi dari tiap komponen

β_1 dan β_2 : koefisien regresi dari X_1, X_2

$\beta_{1,2}$: koefisien regresi dari interaksi $X_1 - X_2$

Untuk $q=2$, maka persamaan (2) berubah menjadi $X_1 + X_2 = 1$

Koefisien diketahui dari perhitungan regresi dan Y adalah respon yang diinginkan. Nilai X_1 ditentukan, maka X_2 dapat dihitung. Setelah semua nilai didapatkan, dimasukkan ke dalam garis maka akan didapatkan *contour plot* yang diinginkan (Amstrong and James, 1996).

Dalam menentukan formula optimum, perlu diperhatikan sifat fisik campuran serbuk dan tablet yang dihasilkan. Penentuan formula optimum didapatkan dari respon total yang paling besar, respon total dapat dihitung dengan rumus, yaitu :

$$R \text{ total} = R_1 + R_2 + R_3 + R_n + \dots \dots \dots (8)$$

$R_{1,2,3,n}$ adalah respon masing-masing sifat fisik campuran serbuk dan tablet.

Setelah diperoleh R total dan formula yang optimum, maka dilakukan verifikasi pada tiap formula yang memiliki respon paling optimum pada setiap uji sifat fisik campuran serbuk dan tablet. Tujuan dilakukan verifikasi adalah untuk menentukan formula yang nilainya paling optimum (Amstrong and James, 1996).

10. Monografi Zat Aktif Dan Zat Tambahan

a. Antasida (Aluminium Hidroksida)

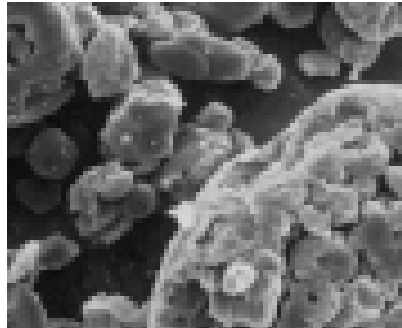
Gel alumunium hidroksida kering adalah bentuk amorf alumunium hidroksida, sebagian hidroksida disubstitusikan dengan karbonat. Mengandung setara tidak kurang dari 76,5% Al(OH)_3 dan dapat mengandung alumunium karbonat dan alumunium bikarbonat basa dalam jumlah bervariasi. Pemerian, serbuk amorf, putih; tidak berbau; tidak berasa (Anonim, 1995).

Zat koloidal ini sebagian terdiri dari aluminium dan sebagian lagi sebagai aluminiumoksida terkait pada molekul-molekul air (*hydrated*). Zat ini berkhasiat *adstringens*, yakni menciutkan selaput lendir berdasarkan sifat ion-aluminium untuk membentuk kompleks dengan antara lain protein. Aluminium juga dapat menutupi tukak lambung dengan suatu lapisan pelindung (Tjay dan Rahardja, 2002).

b. Magnesium hidroksida

Magnesium hidroksida yang telah dikeringkan pada suhu 105°C selama 2 jam mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 100,5% Mg(OH)_2 . Pemerian, serbuk putih; ruah. Kelarutannya praktis tidak larut dalam air dan dalam etanol; larut dalam asam encer (Anonim, 1995).

c. *Starch 1500*



Gambar 2. Gambar partikel *starch 1500* (Anonim, 1999)

Starch 1500 merupakan *partially pregelatin starch* (Kibbe, 2006). Pregelatin starch adalah amilum (starch) yang telah diproses secara kimia untuk memecah atau memutus sebagian atau seluruhnya dari dalam granul yang mengandung air dan kemudian dikeringkan (Anonim, 1995).

Starch 1500 berdasarkan atas proses perbuatannya, masih tetap membawa sifat hancur dari amilum jagung. Sifat ini membuatnya dapat digunakan sebagai bahan penghancur, baik penghancuran dalam atau penghancuran luar dari formulasi tablet (Bandelin, 1989). *Starch 1500* sebagai bahan penghancur biasa digunakan dalam konsentrasi 2%-10% (Anonim, 1999).

Mekanisme aksi *starch 1500* sebagai bahan penghancur adalah dengan cara pengembangan (*swelling*) yaitu apabila tablet terkena air maka bahan penghancur akan mengembang akibatnya granul atau partikel penyusun tablet akan terdesak dan akhirnya hancur. *Starch 1500* juga merupakan *superdisintegrant* yang efektif dan relatif inert walaupun kelembabannya tinggi (Anonim, 2007).

d. Laktosa

Laktosa adalah gula yang diperoleh dari susu. Pemerian serbuk atau massa hablur, keras, putih atau putih krem, tidak berbau dan rasa sedikit manis. Stabil diudara, tetapi mudah menyerap bau. Mudah (dan pelan-pelan) larut dalam air dan lebih mudah larut dalam air mendidih, sangat sukar larut dalam etanol dan tidak larut dalam kloroform dan eter (Anonim, 1995).

Laktosa monohidrat dikenal sebagai gula susu. Merupakan bahan pengisi paling banyak digunakan pada pembuatan tablet. Laktosa mempunyai daya larut dan kemanisan laktosa lebih rendah daripada gula lainnya (Bandelin, 1989).

Laktosa merupakan bahan partisi yang paling banyak karena tidak bereaksi dengan hampir semua zat aktif, baik dalam bentuk hidrat atau anhidrat. Dalam proses granulasi basah, harus digunakan laktosa hidrat karena laktosa anhidrat dapat menyerap lembab sehingga meningkatkan kelembaban tersebut. Formula yang menggunakan laktosa menunjukkan laju pelepasan zat aktif, granulnya cepat kering dan tidak peka terhadap variasi perubahan suhu yang akan mempengaruhi kekerasan tablet. Laktosa digunakan sebagai bahan pengisi (Banker and Anderson, 1986).

e. Polivinilpirolidon

Polivinilpirolidon merupakan hasil polimerasi 1-vinyl-2 pyrrolidinone. Dalam bentuk polimer PVP dengan rumus molekul $(C_6H_9NO)_n$, bobot molekul berkisar antara 2500 hingga 3.000.000. Pemerian PVP berupa serbuk putih, atau putih kekuningan, berbau lemah atau tidak berbau, higroskopis. PVP mudah larut dalam air, etanol (95%) P, kloroform P, keton, metanol. Praktis tidak larut dalam eter, hidrokarbon dan mineral oil. Selain sebagai bahan pengikat pada pembuatan tablet,

PVP juga dapat digunakan sebagai agen pensuspensi meningkatkan disolusi, meningkatkan kelarutan, dan menambah viskositas baik sediaan oral maupun topikal. PVP sebagai bahan tambahan tidak bersifat toksis, tidak menginfeksi kulit dan tidak ada kasus sensitif. Penggunaan PVP dalam formulasi tablet dalam konsentrasi 0,5-5% (Kibbe, 2006).

f. PEG 4000

PEG 4000 merupakan suatu polimer, dengan bobot molekuler yang tinggi dari ethylene oxide dan merupakan campuran dari polimer dengan tingkat polimerisasi yang berbeda. PEG 4000 mudah larut dalam air, dalam *etanol (95%) P* dan dalam *kloroform P*, praktis tidak larut dengan *eter P* (Anonim, 1979). PEG dapat digunakan pada pemakaian formulasi farmasi berupa sediaan parenteral, topikal, ophtalmik, oral, dan rektal. PEG stabil, hidrofil, dan tidak mengiritasi kulit (Price, 2006). PEG 4000 dalam formulasi sediaan tablet biasanya digunakan sebagai bahan pelicin dengan konsentrasi 2-5% (Sulaiman, 2007).

g. Aspartam

Aspartam merupakan pemanis sintetis non-karbohidrat, *aspartyl-phenylalanine-1-methyl ester*, atau merupakan bentuk metil ester dari dipeptidan dua asam amino yaitu asam amino asam aspartat dan asam amino essensial fenilalanin. Aspartam merupakan senyawa yang tidak berbau, berbentuk tepung kristal berwarna putih, sedikit larut dalam air, dan berasa manis. Aspartam memiliki tingkat kemanisan relatif sebesar 60 sampai dengan 220 kali tingkat kemanisan sukrosa dengan nilai kalori sebesar 0,4 kkal/g. Menurut BPOM, asupan harian yang diperbolehkan untuk aspartam adalah 50 mg/kg BB (Anonim, 2000).

E. Landasan Teori

Fast disintegrating tablet merupakan tablet bentuk dosis padat yang hancur pada oral dan meninggalkan residu yang mudah ditelan serta diformulasi untuk cepat hancur bersama saliva tanpa perlu adanya air. Selain itu tablet tersebut dapat terdisintegrating sempurna didalam rongga mulut dalam waktu 1 menit bahkan 5-30 detik, sehingga diharapkan memberikan efek terapeutik yang cepat dan efektif (Klancke, 2003).

Adanya *starch 1500* pada tablet oral fast disintegrating yang mengembang ketika tablet kontak dengan saliva akan menyebabkan tablet pecah menjadi bagian-bagian penyusunnya sehingga obat dapat dilepaskan (Sulaiman, 2007). *Starch 1500* merupakan pati jagung terpreglatinasi sehingga sifatnya lebih baik dari pada amilum asli. Konsentrasi 2%-10% *starch 1500* mempunyai aktifitas yang sama seperti *superdisintegrant*. Penelitian yang pernah dilakukan oleh Rihlatul Ilmiyah (2007), menunjukkan bahwa, adanya kenaikan konsentrasi *Starch 1500* menyebabkan daya serap tablet meningkat sehingga waktu hancurnya menjadi lebih cepat.

Penggunaan laktosa sebagai bahan pengisi yang sedikit manis juga dapat memberikan pengaruh terhadap sifat fisik tablet. Hal ini dikarena laktosa merupakan gula susu disakarida yang terdiri dari glukosa dan galaktosa yang diperoleh melalui kristalisasi, pemusingan dan pengeringan (Voigt, 1984). Selain itu laktosa merupakan bahan yang paling banyak digunakan karena tidak bereaksi dengan hampir semua zat aktif, baik dalam bentuk hidrat atau anhidrat. Formula yang menggunakan laktosa sebagai bahan pengisi menunjukkan hasil tablet dengan kompaktibilitas yang baik,

granulnya cepat kering dan tidak peka terhadap variasi perubahan suhu yang akan mempengaruhi kekerasan tablet.

Kombinasi formula *starch 1500* sebagai bahan penghancur dan laktosa sebagai bahan pengisi dengan konsentrasi tertentu pada formulasi *fast disintegrating tablet* diharapkan dapat membentuk tablet yang dapat memberikan waktu hancur yang cepat dan cenderung konstan di semua kekuatan kompresi, kekerasan tablet cukup keras dengan tingkat kerapuhan rendah, serta rasa yang enak.

Optimasi dilakukan untuk mendapatkan konsentrasi *starch 1500* dan laktosa yang optimal untuk formulasi FDT antasida dengan metode *simplex lattice design* yang memiliki sifat fisik yang optimum.

F. Hipotesis

Kombinasi konsentrasi bahan penghancur *starch 1500* dan bahan pengisi laktosa dapat berpengaruh terhadap sifat fisik tablet terutama waktu hancur, kekerasan, dan kerapuhan tablet *fast disintegrating* antasida yang dihasilkan. Semakin besar kadar *starch 1500* diduga akan mempercepat waktu hancur, dan memperbesar kerapuhan *fast disintegrating tablet*. Semakin besar kadar laktosa diduga akan meningkatkan kekerasan *fast disintegrating tablet*.