

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Teknologi farmasi berkembang dengan pesat seiring dengan perkembangan ilmu pengetahuan dan tuntutan dalam pemenuhan kesehatan. Maka diperlukan lebih banyak lagi studi teknik pembuatan sediaan obat. Diharapkan dengan studi ini akan didapatkan suatu produk yang lebih baik dan lebih efisien.

Tablet merupakan suatu sediaan farmasetis yang sangat digemari oleh masyarakat karena penggunaannya yang praktis. Keunggulan tablet meliputi :

- 1) tablet merupakan bentuk sediaan yang kompak dan mudah digunakan,
- 2) merupakan bentuk sediaan oral dengan ketepatan ukuran serta variabilitas kandungan yang paling rendah, 3) memberikan stabilitas obat dalam sediaan yang baik.

Pada umumnya dalam pembuatan tablet terdapat zat tambahan. Zat tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai bahan pengisi, bahan pengikat, bahan penghancur, dan bahan pelicin (Anonim, 1979).

Salah satu bahan tambahan yang memegang peranan penting dalam tablet adalah bahan pengikat. Bahan pengikat adalah bahan yang mempunyai sifat adhesive yang digunakan untuk mengikat serbuk-serbuk menjadi granul yang memungkinkan untuk dikempa menjadi tablet yang kompak. Zat pengikat dapat ditambahkan dalam bentuk kering tetapi lebih efektif ditambahkan dalam bentuk larutan (Anonim, 1995)

Amilum mempunyai berbagai macam fungsi dalam pembuatan tablet yaitu sebagai bahan pengisi, bahan pengikat dan bahan penghancur. Amilum mempunyai dua kandungan utama yaitu amilosa dan amilopektin.

Amprotab dapat digunakan sebagai bahan pengikat dalam tablet parasetamol. Amprotab adalah amilum pro tablet, yaitu merupakan suatu amilum yang dikhususkan untuk penggunaan dalam pembuatan tablet. Pemeriahannya berupa serbuk sangat halus, putih. Kelarutannya praktis tidak larut dalam air dingin dan etanol (Anonim, 1979).

Parasetamol merupakan obat yang berkhasiat sebagai analgetik dan antipiretik. Obat ini dipakai bagi kebanyakan orang karena dapat memberikan efek terapi yang cepat dan dapat dibeli dengan harga yang terjangkau. Dewasa ini pada umumnya dianggap sebagai zat antinyeri yang paling aman, juga untuk swamedikasi (pengobatan sendiri). Pada penelitian sebelumnya dikatakan bahwa bahan pengikat amilum pisang kepok dengan konsentrasi 10 % merupakan konsentrasi yang terbaik dalam pembuatan tablet parasetamol (Hidayati, 2005). Pada penelitian lain disebutkan bahwa pati biji durian dapat digunakan sebagai bahan pengikat tablet ketoprofen dengan metode granulasi basah. Tablet yang menggunakan pati biji durian sebagai bahan pengikat memiliki waktu hancur yang lebih cepat dari pada tablet yang menggunakan pati singkong sebagai bahan pengikat. Kedua formula tablet ketoprofen tidak memenuhi syarat uji disolusi pada Farmakope Indonesia edisi IV, dimana seharusnya jumlah ketoprofen yang dilepaskan dalam waktu 30 menit tidak kurang dari 70 % dari jumlah yang tertera pada etiket. Kedua formula tersebut jauh dibawah persyaratan, hanya sekitar 30 %

pada menit ke 60 (Jufri, 2006). Berdasarkan penelitian tersebut perlu dilakukan penelitian lebih lanjut dengan amprotab sebagai bahan pengikat terhadap sifat fisik dan profil disolusi dari tablet parasetamol yang bertujuan untuk mendapat tablet yang baik dan memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia atau kepustakaan lainnya.

Uji disolusi merupakan parameter yang menunjukkan kecepatan pelarutan obat dari tablet. Laju disolusi terkait dengan efikasi dari produk tablet serta terhadap perbedaan bioavailabilitas antar formula. Pada dasarnya laju disolusi diukur dari jumlah zat aktif yang terlarut pada waktu tertentu ke dalam medium cair yang diketahui volumenya pada waktu tertentu pada suhu yang relatif konstan (Jufri, 2007).

Uji disolusi digunakan untuk menentukan kesesuaian dari persyaratan disolusi yang tertera dalam masing-masing monografi untuk sediaan tablet dan kapsul, kecuali pada etiket dinyatakan bahwa tablet harus dikunyah (Anonim, 1995).

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh penambahan bahan pengikat amprotab terhadap sifat fisik dan profil disolusinya pada pembuatan tablet parasetamol dengan metode granulasi basah.

B. Perumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh penambahan berbagai kadar amprotab sebagai bahan pengikat terhadap sifat fisik tablet parasetamol ?
2. Bagaimana pengaruh amprotab terhadap profil disolusi tablet parasetamol ?

C. Tinjauan Pustaka

1. Tablet

Tablet adalah sediaan padat kompak yang dibuat secara kempa cetak dalam bentuk tabung pipih atau sirkuler, kedua permukaannya rata, atau cembung, mengandung satu jenis obat atau lebih dengan atau tanpa zat tambahan. Zat tambahan yang digunakan dapat berfungsi sebagai zat pengisi, zat pengembang, zat pengikat, zat pelicin, zat pembasah, atau zat lain yang cocok (Anonim, 1979).

Kriteria yang harus diperlukan untuk tablet yang berkualitas baik diantaranya adalah : tablet mempunyai kekerasan yang cukup dan tidak rapuh, sehingga kondisinya tetap baik selama fabrikasi, pengemasan dan pengangkutan sampai pada ketersediaan hayatinya; memenuhi persyaratan keseragaman bobot tablet dan kandungan obatnya; mempunyai penampilan yang menarik baik pada bentuk, warna, maupun rasanya (Bandelin, 1989)

2. Bahan-bahan tambahan dalam pembuatan tablet

a. Bahan Pengisi (*diluent/filler*)

Pengisi diperlukan bila dosis obat tidak cukup untuk membuat bulk. Pengisi dapat juga ditambahkan untuk memperbaiki daya kohesi sehingga dapat dikempa langsung atau untuk memacu aliran (Banker dan Anderson, 1986).

Bahan pengisi harus inert dan stabil, bisa berasal dari bahan organik maupun anorganik. Contoh bahan pengisi adalah laktosa, sukrosa, amilum, amilum termodifikasi, dan mikrokristalin selulosa sering disebut Avicel (Banker dan Anderson, 1986)

b. Bahan pengikat (*binder*)

Bahan pengikat adalah bahan yang mempunyai sifat adhesive yang digunakan untuk mengikat serbuk-serbuk menjadi granul selanjutnya bila dikempa akan menghasilkan tablet kompak. Zat pengikat dapat ditambahkan dalam bentuk kering tetapi lebih efektif ditambahkan dalam bentuk larutan (Anonim, 1995).

Penambahan bahan pengikat dimaksudkan untuk memberikan kekompakan dan daya tahan tablet. Oleh karena itu bahan pengikat menjamin penyatuan beberapa partikel serbuk dalam sebuah butir granulat. Demikian pula kekompakan tablet dapat dipengaruhi baik oleh tekanan pencetakan maupun bahan pengikat. Bahan pengikat dalam jumlah yang memadai ditambahkan ke dalam bahan yang akan ditabletasi melalui bahan pelarut atau larutan bahan perekat yang digunakan pada saat granulasi. Sebaiknya bahan pengikat digunakan sesedikit mungkin (Voigt, 1984). Jumlah bahan pengikat yang ditambahkan terlalu banyak akan menghasilkan tablet yang sukar hancur dalam lambung (Parrott, 1971).

c. Bahan Penghancur (*disintegrant*)

Bahan penghancur adalah suatu bahan yang ditambahkan ke dalam tablet dengan tujuan agar tablet dapat segera hancur bila kontak dengan lingkungan berair. Bahan penghancur membantu hancurnya tablet setelah ditelan atau jika kontak dengan lingkungan berair atau cairan saluran cerna, dapat berfungsi menarik air ke dalam tablet, mengembang dan menyebabkan tablet pecah menjadi fragmen-fragmen atau bagian-bagian

yang lebih kecil. Bahan penghancur yang paling umum digunakan adalah pati, natrium amilum glikolat, polivinil pirolidon, selulosa mikrokristal (Banker dan Anderson, 1986).

d. Bahan Pelicin (*lubricant*)

Bahan pelicin dapat memenuhi berbagai fungsi yang berbeda. Sebagai pengatur aliran (*glidant*), Ia memperbaiki daya luncur granul yang ditabletasi, karena itu menjamin terjadinya keteraturan aliran dari corong pengisi melalui sepatu pengisi ke dalam lubang ruang cetak dan meningkatkan ketepatan takaran tablet.

Bahan pelicin sebagai *lubricant* berfungsi untuk memudahkan pengeluaran tablet ke luar ruang cetak melalui pengurangan gesekan antara dinding dalam ruang cetak dengan permukaan sisi tablet, juga untuk mengurangi dan mencegah gesekan stempel bawah pada lubang ruang cetak, sehingga stempel bawah tidak macet.

Bahan pelicin sebagai bahan pemisah hasil cetakan (*anti adherent*) berfungsi untuk menghindarkan lengketnya massa tablet pada stempel dan dalam ruang cetak.

Beberapa bahan yang biasa digunakan sebagai bahan pelicin antara lain talk, polietilen glikol, magnesium stearat, pati (Voigt, 1984).

3. Metode pembuatan tablet

Tablet bisa dibuat dengan cara dicetak dan dikempa (kompresi). Metode yang umum digunakan dalam pembuatan tablet adalah metode granulasi basah, granulasi kering, dan metode kempa langsung.

a. Metode granulasi basah (*wet granulation*)

Metode ini merupakan yang paling sering dan banyak digunakan dalam memproduksi tablet. Keuntungan dari metode ini adalah menaikkan kohesifitas dan kompressibilitas serbuk sehingga diharapkan tablet akan dibuat dengan mengempa sejumlah granul pada tekanan kompresi tertentu akan diperoleh massa yang kompak dalam arti bentuk tablet bagus, keras dan tidak rapuh. Sejumlah bahan yang akan ditambahkan ke dalam campuran obat harus memberikan kelembaban yang cukup supaya serbuk dapat bercampur dengan meremas menggunakan tangan sampai secukupnya. Campuran granul yang terlalu basah juga dapat menyebabkan tablet keras dan waktu hancur yang panjang (Ansel, 1989).

b. Metode granulasi kering (*dry granulation*)

Pada metode granulasi kering, granul terbentuk oleh penambahan bahan pengikat ke dalam campuran serbuk obat tetapi dengan cara memadatkan massa yang jumlahnya besar dari campuran serbuk, dan setelah itu memecahkannya menjadi pecahan-pecahan ke dalam granul yang lebih kecil (Ansel, 1989).

c. Metode cetak langsung (*direct compression*)

Metode cetak langsung dapat diartikan sebagai pembuatan tablet dengan cara mengempa langsung campuran bahan-bahan yang berbentuk kristal atau serbuk tanpa mengubah karakteristik fisiknya.

Pembuatan tablet dengan metode cetak langsung khususnya digunakan untuk bahan-bahan kimia yang mempunyai sifat mudah mengalir dan mempunyai sifat-sifat kohesif yang memungkinkan untuk cetak langsung dalam mesin tablet (Ansel, 1989).

4. Pemeriksaan kualitas campuran granul

Beberapa uji yang biasa digunakan untuk mengetahui kualitas granul adalah:

a. Sudut diam

Merupakan sudut tetap yang terjadi antara timbunan partikel bentuk kerucut dengan bidang horizontal, jika sebuah granul atau serbuk dituang ke dalam alat pengukur. Besar kecilnya sudut diam dipengaruhi oleh bentuk, ukuran dan kelembaban granul. Granul akan mudah mengalir jika mempunyai sudut diam kurang dari 40° (Banker dan Anderson, 1986). Cara menghitung sudut diam adalah $\tan Q = h/r$, dengan h adalah tinggi kerucut dan r adalah jari-jari bidang dasar kerucut (Voigt, 1984).

b. Waktu alir

Waktu alir adalah waktu yang dibutuhkan oleh sejumlah granul untuk mengalir dalam suatu alat. Sifat alir ini dapat digunakan untuk menilai efektifitas bahan pelicin, mudah tidaknya aliran granul dan sifat permukaan granul. Semakin kecil ukuran partikel granul akan memperbesar daya kohesinya sehingga akan menyulitkan aliran karena granul akan mengalir dalam bentuk gumpalan. Untuk menentukan sifat aliran, digunakan sudut kemiringan aliran yaitu sudut yang dihasilkan bila suatu zat berupa serbuk dibiarkan mengalir bebas dari atas corong ke dasar. Sudut tersebut akan membentuk suatu kerucut yang kemudian sudut kemiringannya diukur. Semakin datar sudut yang dihasilkan artinya sudut kemiringannya semakin kecil, semakin baik sifat aliran serbuk tersebut (Voigt, 1984).

Faktor-faktor yang mempengaruhi sifat alir granul adalah bentuk dan ukuran partikel granul, distribusi ukuran partikel, kekasaran/tekstur permukaan, penurunan energi permukaan dan luas permukaan. Ukuran partikel granul makin kecil akan memperbesar daya kohesinya sehingga granul akan menggumpal dan menghambat kecepatan alirnya (Banker dan Anderson, 1986).

c. Pengetapan

Granul atau serbuk yang mempunyai indeks pengetapan kurang dari 20% mempunyai sifat alir yang baik.

$$T \% = \frac{(V_o - V_t)}{V_o} \times 100\% \dots\dots\dots (1)$$

T = Harga tap

V_o = Volume awal

V_t = Volume setelah pengetapan

Alat yang digunakan volumeter, terdiri dari gelas ukur yang diletakkan pada suatu alat yang dapat bergerak naik turun secara mekanik dengan bantuan alat penggerak.

Volume dari timbunan serbuk ditentukan dari ukuran partikel dan bentuk partikel. Penempatan indeks pengetapan umumnya dijumpai sebagai volume ketukan. Volume ketukan merupakan volume dimana massa suatu produk berbentuk serbuk berada pada kumpulan yang terpadat tanpa perubahan bentuk dari partikelnya.

5. Pemeriksaan kualitas tablet

Kecuali dinyatakan lain, tablet harus memenuhi syarat berikut:

a. Keseragaman bobot tablet

Tablet tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot dengan cara menimbang 10 tablet, satu per satu dan dihitung bobot rata-ratanya, tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang lebih dari 5% dari bobot rata-ratanya dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih dari 10% dari bobot rata-ratanya (Anonim, 1979).

b. Kekerasan tablet

Pada umumnya tablet harus cukup keras untuk tahan pecah pada waktu pengemasan dan distribusi, serta tablet akan cukup lunak untuk melarut atau menghancurkan sempurna begitu digunakan atau dapat dipatahkan diantara jari-jari supaya mudah dibagi untuk pemakaiannya. Kekerasan tablet biasanya 4-8 kg (Parrott, 1971).

Alat yang digunakan adalah *stokes monsanto hardness tester*. Caranya, sebuah tablet diletakkan vertikal diantara ujung dari penekanan, alat ditekan (dengan cara diputar) sehingga tablet tertekan dan pecah. Skala kekerasan mula-mula pada angka nol akan berubah dan kekerasan tablet dibaca pada skala tersebut dengan satuan kg.

c. Kerapuhan Tablet

Tablet yang mudah menjadi bubuk, menyerpih, dan pecah-pecah pada penanganannya, akan kehilangan keelokannya serta konsumen enggan menerimanya, dan dapat menimbulkan pengaturan pada tempat pengangkutan dan pengepakan, juga dapat menimbulkan variasi pada berat

dan keseragaman isi tablet, karena itu cara lain untuk mengukur kerapuhan tablet, yaitu friabilitas (kerenyahan).

Kerapuhan tablet menunjukkan ketahanan tablet terhadap pengikisan permukaan dan guncangan. Pengujian kerapuhan tablet dilakukan dengan alat *friability tester*. Batas kerapuhan tablet yang masih diterima adalah kurang dari 1,0 %. Kerapuhan diatas 1,0 % menunjukkan tablet yang rapuh dan dianggap kurang baik (Banker dan Anderson, 1986). Kerapuhan dapat dihitung dengan rumus :

$$f = 100 \left(1 - \frac{w}{w_0} \right) \dots\dots\dots (2)$$

f = Kerapuhan (%)

w₀ = Berat tablet sebelum perlakuan

w = Berat tablet setelah perlakuan

Voigt (1984) menyatakan untuk uji kerapuhan dilakukan dengan menggunakan 20 tablet bebas debu dan friabilitas sebaiknya tidak melebihi 0,8%.

d. Waktu hancur tablet

Supaya komponen obat tersedia sepenuhnya untuk diabsorpsi dalam saluran pencernaan maka tablet harus hancur dan melepaskan obatnya ke dalam cairan tubuh untuk dilarutkan (Ansel, 1985).

Waktu hancur adalah waktu yang diperlukan untuk hancurnya tablet dalam medium yang sesuai. Kecuali dinyatakan lain waktu yang diperlukan untuk menghancurkan kelima tablet tidak lebih dari 15 menit

untuk tablet tidak bersalut dan tidak lebih dari 60 menit untuk tablet bersalut gula dan bersalut selaput (Anonim, 1979).

6. Uji penetapan kadar

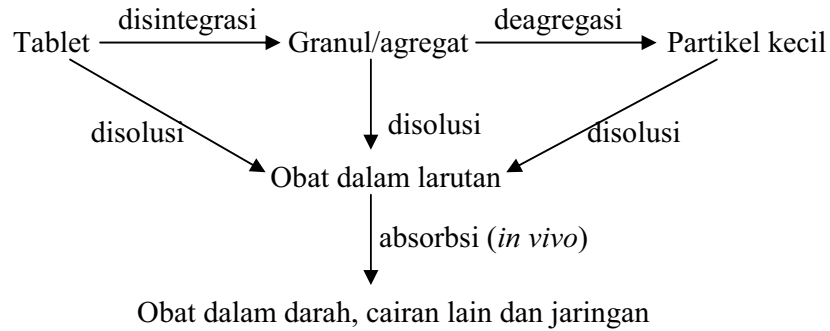
Uji penetapan kadar digunakan untuk mengetahui keseragaman kadar zat aktif dalam tiap tablet. Apabila keseragaman distribusi obat/zat aktif dalam granul benar-benar sempurna biasanya kadar zat aktif dalam tiap tablet juga akan sama. Ada tiga faktor yang langsung dapat menimbulkan masalah keseragaman isi tablet yaitu tidak seragamnya distribusi bahan obat pada pencampuran bubuk atau granulasi, pemisahan dari campuran bubuk atau granulasi selama berbagai proses pembuatan dan penyimpangan berat tablet (Lachman dkk, 1986).

7. Uji disolusi

Proses melarutnya suatu obat disebut *disolusi*. Uji disolusi berguna untuk mengetahui seberapa banyak obat yang melarut dalam medium asam atau basa (lambung dan usus halus) (Ansel, 1989). Tablet efektif dalam melepaskan obatnya untuk diabsorpsi tergantung pada kecepatan hancurnya dan pecahnya granul (Martin dkk, 1993).

Pengujian disolusi merupakan alat yang obyektif dalam menetapkan sifat disolusi suatu obat berada dalam sediaan padat. Karena absorpsi dan kemampuan obat berada dalam tubuh sangat besar tergantung pada adanya obat dalam keadaan melarut, karakteristik disolusi biasa merupakan sifat yang penting dari produk obat yang memuaskan (Ansel, 1985)

Proses tersebut dapat digambarkan sebagai berikut (Wagner, 1971):



Gambar 1. Skema hubungan disintegrasi dan disolusi tablet

Khan (1975) memberikan evaluasi disolusi dengan *Dissolution Efficiency* (DE), yang didefinisikan sebagai luas dibawah kurva dalam waktu tertentu, yang mengekspresikan persentasi dari area dengan 100% disolusi dalam waktu yang sama.

DE pada waktu t dihitung dengan persamaan :

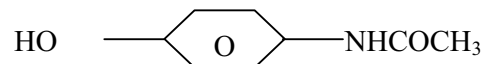
$$DE_t = \frac{\int_0^t Y dt}{Y_t^{100}} \times 100\% \dots\dots\dots (3)$$

$\int_0^t Y dt$ = luas daerah dibawah kurva disolusi pada waktu t

Y_t^{100} = luas bidang pada kurva yang menunjukkan semua zat aktif telah terlarut pada waktu t

8. Tinjauan bahan

a. Parasetamol



Gambar 2. Rumus struktur parasetamol (Anonim, 1995).

Parasetamol mengandung tidak kurang dari 98,0 % dan tidak lebih dari 101,0% $C_8H_9NO_2$ dihitung terhadap zat anhidrat. Merupakan serbuk hablur, putih, tidak berbau, rasa sedikit pahit. Larut dalam air mendidih dan dalam natrium hidroksida 1 N, dan mudah larut dalam etanol (Anonim, 1995). Khasiat dan penggunaan sebagai analgetik antipiretik. (Anonim, 1979).

b. Laktosa

Laktosa adalah gula yang diperoleh dari susu, dalam bentuk anhidrat atau monohidrat. Merupakan serbuk atau massa hablur, keras, putih, atau putih krem, tidak berbau, dan sedikit manis. Stabil di udara tetapi mudah menyerap bau. Mudah larut dalam air dan lebih mudah larut dalam air mendidih, sangat sukar larut dalam etanol, tidak larut dalam khloroform dan dalam eter. Fungsinya sebagai zat pengisi (Anonim, 1995).

c. Amilum

Amilum adalah salah satu jenis polisakarida yang amat luas yang tersebar di alam. Bahan ini disimpan sebagai cadangan makanan bagi tumbuh-tumbuhan di dalam biji buah (padi, nangka, jagung, gandum, dan lain-lain).

Amprotab adalah amilum pro tablet, yaitu merupakan suatu amilum yang dikhususkan untuk penggunaan dalam pembuatan tablet.

Pemerriannya berupa serbuk sangat halus, putih. Kelarutannya praktis tidak larut dalam air dingin dan etanol (Anonim, 1979).

d. Gelatin

Gelatin adalah suatu zat yang diperoleh dari hidrolisa parsial kolagen dari kulit, jaringan ikat putih dan tulang hewan. Merupakan lembaran, kepingan atau potongan atau serbuk kasar sampai halus, kuning lemah atau coklat terang, warna bervariasi tergantung ukuran partikel. Tidak larut dalam air dingin, mengembang dan lunak bila dalam air secara bertahap sebanyak 5-10 kali beratnya, larut dalam air panas, dan larut dalam campuran panas gliserin dan air, tidak larut dalam etanol, dalam khloroform, dalam eter, dalam minyak lemak, dan minyak menguap. Gelatin berfungsi sebagai zat pengikat (Anonim, 1995).

e. Talkum

Merupakan magnesium silikat alam, kadang-kadang mengandung sedikit alumunium silikat. Merupakan serbuk hablur sangat halus, putih/putih kelabu, berkilat, mudah melekat pada kulit dan bebas dari butiran, kelarutannya tidak larut dalam hampir semua pelarut. Konsentrasi yang digunakan dalam tablet 1-5 % (Anonim, 1979).

f. Magnesium stearat

Merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak, terutama terdiri dari magnesium stearat dan magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan. Mengandung setara dengan tidak kurang 6,8% dan tidak lebih dari 8,3%

magnesium oksida. Merupakan serbuk halus, putih, bau lemak khas, mudah melekat dikulit, bebas dari butiran. Tidak larut dalam air, dalam etanol dan dalam eter. Sebagian besar digunakan dalam kosmetik, makanan dan formulasi obat (Anonim, 1995).

g. Explotab

Explotab mempunyai nama lain karboksimetilselulosa natrium. Karboksimetilselulosa Natrium adalah garam natrium dari polikarboksimetil eter selulosa, mengandung tidak kurang dari 6,5 % dan tidak lebih dari 9,5 %, natrium (Na) dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Pemerian : Serbuk atau granul putih sampai krem; higroskopik (Anonim, 1995).

B. Hipotesis

Adanya perbedaan konsentrasi amprotab sebagai bahan pengikat dalam formulasi tablet parasetamol diduga berpengaruh terhadap sifat fisik dan profil disolusi tablet. Semakin tinggi konsentrasi amprotab akan menaikkan kekerasan tablet, menurunkan kerapuhan tablet, dan semakin lama waktu hancur tablet serta waktu pelepasan obatnya juga semakin lama.