

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang

Parasetamol memiliki sifat alir dan kompaktibilitas yang buruk dengan bentuknya yang kristal, maka perlu dibuat granul dengan metode granulasi basah sehingga dapat meningkatkan fluiditas dan kompresibilitas yang baik (Voight, 1984). Bahan aktif (obat) harus diberikan dalam Bentuk Sediaan Obat (BSO) agar dapat digunakan pasien secara aman, mudah, nyaman, efisien dan memberikan efek terapi yang optimal. Bentuk sediaan obat yang banyak disukai konsumen yaitu tablet (Priyambodo, 2007).

Tablet merupakan bentuk sediaan padat yang biasanya dibuat dengan penambahan bahan tambahan farmasetika yang sesuai (Ansel, 2008). Komponen pembuatan tablet, selain zat aktif dibutuhkan pula bahan tambahan seperti bahan pengisi, pengikat, penghancur, pelicin, dan bahan-bahan lain sesuai dengan formulasi yang dikehendaki (Ansel, 2008). Bahan penghancur merupakan salah satu jenis bahan tambahan yang dibutuhkan dalam proses pembuatan tablet, yang berfungsi untuk memecahkan tablet dan granul menjadi partikel bahan aktif dan eksipien yang selanjutnya dapat diabsorpsi oleh tubuh untuk menimbulkan efek yang dikehendaki. Penambahan bahan penghancur dimaksudkan untuk menarik air ke dalam tablet, mengembang dan menyebabkan tablet pecah menjadi bagian-bagian (Siregar, 2010).

Berdasarkan beberapa penelitian, dapat diperoleh keuntungan dengan membagi bahan penghancur menjadi bagian ekstragranular dan satu bagian

intragranular. Bahan penghancur dibagi menjadi dua bagian, yakni ekstragranular antara 20% dan 50%. Jadi 50%-75% bahan penghancur yang ditambahkan sebelum granulasi merupakan intragranular (Siregar, 2010).

Diantara beberapa bahan penghancur, pati merupakan salah satu bahan penghancur yang paling sering digunakan. Konsentrasi pati yang ditambahkan sebagai bahan penghancur pada tablet berkisar antara 3-15% dari berat tablet (Rowe, 2006). Tanaman penghasil pati antara lain yaitu gembili (*Dioscorea esculenta* L.). Pati Umbi Gembili mengandung amilosa dengan kadar 24,3% (Richana, 2004). Amilosa inilah yang dapat digunakan sebagai bahan penghancur pada pembuatan tablet. Penelitian tentang pemanfaatan umbi gembili sebagai alternatif dalam bidang farmasi perlu dilakukan, salah satu cara yang dapat dilakukan yaitu dengan membuat umbi gembili menjadi PUG. Berdasarkan latar belakang tersebut, maka dilakukan penelitian mengenai PUG yang digunakan sebagai bahan penghancur tablet dengan variasi konsentrasi untuk mengetahui pengaruhnya terhadap karakteristik fisik tablet parasetamol meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan pelepasan bahan aktifnya yang dibuat dengan metode granulasi basah.

B. Rumusan Masalah

Berdasarkan latar belakang tersebut dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut, bagaimanakah pengaruh PUG (*Dioscorea esculenta* L.) sebagai bahan penghancur terhadap karakteristik fisik tablet parasetamol dan pelepasan zat aktifnya ?

C. Tujuan Penelitian

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh PUG (*Dioscorea esculenta* L.) sebagai bahan penghancur terhadap karakteristik fisik tablet parasetamol dan pelepasan zat aktifnya.

D. Manfaat Penelitian

Penelitian ini dapat bermanfaat untuk menambah pengetahuan di bidang farmasi terutama mengenai pengaruh PUG (*Dioscorea esculenta* L.) sebagai bahan penghancur terhadap karakteristik fisik tablet parasetamol meliputi keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, dan pelepasan zat aktifnya serta meningkatkan daya guna penggunaan bahan tambahan dari alam sebagai salah satu komponen pembuatan tablet.

E. Tinjauan Pustaka

1. Tinjauan Tentang Umbi Gembili

Gembili (*Dioscorea esculenta* L.) merupakan umbi dari keluarga Dioscoreaceae. Keluarga Dioscoreaceae mempunyai keunggulan dapat tumbuh dibawah tegakan hutan tetapi sampai saat ini masih merupakan tanaman subsiten, yaitu bukan tanaman pokok yang dibudidayakan, karena pemanfaatan masih terbatas. Keunggulan dari kelompok dioscorea adalah mengandung senyawa bioaktif atau senyawa fungsional, selain komponen yang berperan sebagai bahan pangan (Harijono, 2010).

Gembili merupakan jenis tumbuhan yang berbuah dibawah tanah. Jenis umbi ini tumbuh merambat dan dapat mencapai tinggi antara 3-5 meter dengan daun berwarna hijau dan batang berduri disekitar umbi serta terdapat duri berwarna hitam. Umbi gembili menyerupai ubi jalar dengan ukuran sebesar kepalan tangan orang dewasa, berwarna coklat muda dan berkulit tipis. Umbi tersebut berwarna putih bersih dengan tekstur menyerupai ubi jalar dan rasa yang khas (Richana, 2004).

Kulit kupasan umbi dan umbi hasil buangan atau sisa dapat digunakan sebagai pakan ternak atau bahkan cadangan makanan saat terjadi paceklik. Umbi tanaman gembili digunakan sebagai sumber karbohidrat setelah dimasak atau dibakar. Umbi tersebut juga dapat dimanfaatkan sebagai bahan campuran makanan setelah dimasak, direbus atau digoreng, dan dijadikan makanan pokok pengganti beras (Yuniar, 2010). Kandungan gizi umbi gembili dapat dilihat pada Tabel I.

Tabel I. Kandungan Umbi gembili (Yuniar,2010)

No	Jenis Zat Gizi	Jumlah
1	Protein (g)	1,10
2	Lemak (g)	0,20
3	Karbohidrat (g)	31,30
4	Serat (g)	1,00
5	Abu (g)	14,00
6	Kalsium (mg)	56,00
7	Fosfor (mg)	0,60
8	Besi (mg)	-
9	Beta karoten (SI)	0,08
10	Vitamin B1 (mg)	4,00
11	Vitamin C (mg)	66,40
12	Air (g)	85,00

Umbi gembili sangat tinggi akan karbohidrat dan mengandung senyawa

bioaktif. Terdapat beberapa senyawa bioaktif seperti polisakarida larut air (PLA), dioscorin dan diosgenin yang dapat dimanfaatkan bagi kesehatan tubuh. Kandungan senyawa bioaktif tersebut dapat berfungsi sebagai imunomodulator, pencegah penyakit metabolik (hiperkolesterolemia, dislipidemia, diabetes dan obesitas) peradangan dan kanker (Prabowo, 2014).

Menurut Boban (2006), gembili mengandung glukomanan. Glukomanan berpotensi tinggi untuk dikembangkan pada industri pangan maupun bidang kesehatan karena bersifat hidrokoloid kuat dan rendah kalori (Romli, 2002). Selain itu dalam umbi gembili juga terdapat amilosa dengan kadar 24,3% dan amilopektin (Richana, 2004) yang dapat digunakan sebagai bahan penghancur tablet (amilosa) dan bahan pengikat tablet (amilopektin). Gambar tanaman dan umbi gembili yang digunakan dalam penelitian dapat dilihat pada Gambar 1.



(a) (b)
Gambar 1. (a). Tanaman gembili, (b). Umbi gembili

Sistematika Tumbuhan Umbi Gembili (Backer dan Backuizen, 1968) yaitu:

Kingdom	: Plantae
Super Divisi	: Spermatophyta (Tumbuhan Berbiji)
Divisi	: Magnoliophyta (Tumbuhan Berbunga)
Kelas	: Liliopsida
Ordo	: Dioscoreales

Famili : Dioscoreaceae
Genus : Dioscorea
Species : *Dioscorea esculenta*

2. Tinjauan Tentang Tablet

a. Pengertian Tablet

Tablet merupakan bentuk sediaan padat yang biasanya dibuat dengan penambahan bahan tambahan farmasetika yang sesuai. Tablet dapat berbeda-beda dalam ukuran, bentuk, berat, kekerasan, ketebalan, daya hancurnya, dan dalam aspek lainnya tergantung pada cara pemakaian tablet dan metode pembuatannya (Ansel, 2008).

Keuntungan dari sediaan tablet yaitu memiliki bentuk sediaan yang ringan, mudah dalam pengemasan, pemindahan, penyimpanan. Sediaan tablet juga lebih memudahkan pasien dalam penggunaan karena tidak perlu menggunakan alat bantu. Tablet bisa dijadikan produk dengan cara khusus, seperti pelepasan di usus atau produk lepas lambat. Tablet merupakan bentuk sediaan oral yang paling mudah untuk diproduksi secara masal (Priyambodo, 2007).

Kerugian sediaan tablet yaitu beberapa obat tidak dapat dikempa menjadi padat dan kompak. Bahan aktif yang memiliki rasa pahit, bau yang tidak enak maupun obat yang peka terhadap oksigen dan kelembaban perlu dilakukan pengkapsulan dengan cara disalut terlebih dahulu sebelum dikempa (Lachman, 1994).

Bahan yang akan dikempa menjadi tablet supaya menghasilkan yang baik harus memenuhi sifat-sifat sebagai berikut:

1) Mudah mengalir

Artinya jumlah bahan yang mengalir dari *hopper* ke dalam mesin cetak selalu sama untuk setiap saat. Dengan demikian bobot tablet tidak memiliki variasi yang besar.

2) Kompaktibel

Bahan menjadi kompak jika dikempa sehingga dihasilkan tablet yang cukup keras dan stabil dalam penyimpanan.

3) Mudah dilepas dari cetakan

Maksudnya agar tablet menjadi mudah lepas dan tidak ada bagian yang melekat pada cetakan sehingga permukaan halus dan licin.

b. Komponen Tablet

Bahan tambahan untuk pembuatan tablet antara lain zat pengisi, zat pengikat, zat penghancur, zat pelicin. Penambahan bahan penghancur dalam sediaan tablet dimaksudkan untuk menarik air dalam tablet, sehingga tablet mengembang dan dapat pecah menjadi bagian – bagian (Ansel, 2008). Konsentrasi bahan penghancur dalam sediaan tablet umumnya 5-20% dari berat tablet (Siregar, 2010).

Penambahan bahan tambahan dimaksudkan untuk membantu agar dihasilkan tablet yang memenuhi persyaratan. Pada dasarnya bahan pembantu tablet harus bersifat netral, tidak berbau dan tidak berasa dan sedapat mungkin tidak berwarna (Voigt, 1984). Komponen tablet menurut Priyambodo (2007) :

1) Bahan Aktif

Tablet biasanya mengandung satu atau lebih bahan aktif. Contoh bahan

aktif yang biasanya dibuat dalam bentuk sediaan tablet yaitu Parasetamol, Asam Mefenamat, GG, Salbutamol.

2) Bahan Pengisi

Berat tablet berkisar antara 120-700 mg. Bahan pengisi harus memenuhi beberapa kriteria yaitu harus non toksik, secara fisiologi harus *inert* atau netral. Bahan pengisi harus stabil secara fisik dan kimia, baik dalam kombinasi dengan berbagai obat. Harus *colour compatible* (tidak boleh mengganggu warna). Tidak boleh mengganggu *bioavailability*.

3) Bahan Pengikat

Zat ini ditambahkan dalam bentuk kering atau cairan secara granulasi basah untuk membentuk granul atau menaikkan kekompakan kohesi bagi tablet yang dicetak langsung.

4) Bahan Penghancur

Ditambahkan untuk memudahkan pecahnya atau hancurnya tablet ketika berkontak dengan cairan saluran pencernaan, bahan penghancur juga berfungsi menarik air ke dalam tablet, mengembang dan menyebabkan tablet pecah menjadi bagian – bagian. Fragmen-fragmen tablet itu mungkin sangat menentukan kelarutan selanjutnya dari obat dan tercapainya bioavailabilitas yang diharapkan (Lachmaan, 1994). Bahan penghancur dimaksudkan untuk menarik air masuk dalam tablet sehingga memudahkan hancurnya tablet dalam medium cair sehingga dapat pecah menjadi granul atau partikel penyusunnya (Banker dan Anderson, 1986).

Pada pembuatan tablet secara granulasi, terdapat tiga cara dalam penambahan bahan penghancur, yaitu penambahan secara internal, eksternal dan kombinasi eksternal-internal. Perbedaan antara ketiga cara penambahan tersebut terletak pada tiga tahapan penambahannya, yaitu :

- a) Internal addition, yaitu bahan penghancur ditambahkan pada proses granulasi, bertujuan untuk menghancurkan granul menjadi partikel penyusun granul.
- b) Eksternal addition, yaitu bahan penghancur ditambahkan bersama bahan pelicin pada granul kering yang sudah diayak sebelum penabletan, bertujuan untuk menghancurkan tablet menjadi granul setelah kontak dengan medium air.
- c) Kombinasi eksternal-internal, yaitu bahan penghancur ditambahkan pada proses granulasi dan sebagian lagi ditambahkan pada granul kering sebelum penabletan, bertujuan agar tablet hancur menjadi granul dan selanjutnya hancur menjadi partikel-partikel penyusunnya (Aulton, 2002).

Beberapa mekanisme tindakan bahan penghancur telah diungkapkan, seperti pembengkakan partikel, reaksi pembasahan eksotermik, dorongan partikel dan pemulihan deformasi partikel. Akan tetapi ketika dua proses dilibatkan dalam peristiwa pemisahan, bahan penghancur yang akan digunakan dalam tablet-tablet biasa disini diklasifikasikan kedalam dua jenis :

a) Bahan penghancur yang memfasilitasi penyerapan air.

Bahan penghancur tersebut bertindak dengan memfasilitasi pengangkutan cairan kedalam pori-pori tablet, dengan konsekuensi bahwa tablet tersebut dapat pecah menjadi fragmen-fragmen. Salah satu jenis zat yang jelas dapat meningkatkan penetrasi zat cair adalah zat aktif permukaan.

Zat-zat semacam itu digunakan untuk membuat permukaan partikel obat menjadi hidrofilik dan dengan demikian meningkatkan pembasahan zat padat dan peresapan zat cair kedalam pori-pori tablet. Telah diungkapkan juga bahwa zat-zat lain dapat meningkatkan peresapan zat cair, dengan menggunakan kekuatan kapiler untuk air kedalam pori-pori tablet.

b) Bahan penghancur yang akan memecahkan tablet.

Pemecahan tablet dapat disebabkan oleh pembengkakan partikel-partikel bahan penghancur selama penyerapan air. Akan tetapi, telah dikemukakan juga bahwa bahan penghancur yang tidak membengkak dapat memecah tablet dan mekanisme yang berbeda diungkapkan.

Salah satunya terkait dengan gaya tolak partikel saat bersentuhan dengan air dan yang lainnya terkait dengan pemulihan partikel-partikel yang berubah bentuk kedalam bentuk asli mereka saat bersentuhan dengan air, yaitu partikel-partikel yang telah berubah bentuk pada saat pemadatan (Aulton, 2007).

Mekanisme kerja zat bahan penghancur sebagai penghancur tablet pada umumnya terdiri atas tiga teori klasik, antara lain :

- (1) Bahan penghancur membentuk lorong-lorong kecil diseluruh matriks yang memungkinkan air ditarik kedalam struktur dengan kerja kapiler sehingga menyebabkan tablet menjadi pecah.
- (2) Konsep yang populer berkaitan dengan pengembangan butir-butir pati pada pemaparan air, suatu fenomena yang secara fisik memutuskan ikatan partikel-partikel dalam matriks tablet.
- (3) Reaksi kimia pelepasan gas yang menghancurkan struktur tablet (Siregar, 2010)

5) Bahan Pelincir atau Pelicin

Pelincir digunakan untuk mengurangi gesekan antara partikel granul dengan alat cetak tablet. Pelicin bertujuan untuk memacu aliran serbuk atau granul dengan mengurangi gesekan antara partikel-partikel.

6) Bahan Pewarna, Pemberi Rasa dan Pemanis

Penggunaan zat warna dan pemanis digunakan untuk menutupi warna obat yang kurang baik dan rasa obat yang pahit.

c. Metode Pembuatan Tablet Kompresi

1) Metode Granulasi Basah

Metode granulasi basah merupakan merupakan metode tertua yang paling luas dan paling banyak digunakan dalam proses pembuatan tablet. Hal tersebut disebabkan oleh karena hampir semua bahan obat dapat dicetak dengan metode ini dan memenuhi semua persyaratan tablet dengan baik. Tujuan granulasi adalah untuk meningkatkan waktu aliran campuran dan atau kemampuan kempa. Proses-proses pokok dalam granulasi basah yaitu,

pengayakan dan pencampuran serbuk, penambahan larutan bahan pengikat ke campuran serbuk untuk membentuk massa dengan ukuran yang cukup basah, pengayakan dengan ukuran granul yang sesuai, pengeringan, pengayakan kering, penambahan bahan pelicin, bahan penghancur atau bahan tambahan lain dan pengempaan atau pentabletan (Priyambodo, 2007).

2) Metode Granulasi Kering

Metode granulasi kering, granul dibentuk tanpa pelembaban atau penambahan bahan pengikat ke dalam campuran serbuk obat tetapi dengan cara memadatkan masa yang jumlahnya besar dari campuran serbuk, dan setelah itu memecahkannya dan menjadikan pecahan-pecahan ke dalam granul yang lebih kecil. Dengan metode ini, baik bahan aktif maupun pengisi harus memiliki sifat kohesi supaya masa yang jumlahnya besar dapat dibentuk.

Metode ini khususnya untuk bahan-bahan yang tidak dapat diolah dengan metode granulasi basah, karena kepekaannya terhadap uap air atau karena untuk mengeringkannya diperlukan temperatur yang dinaikkan (Ansel, 1989).

3) Metode Cetak Langsung

Cetak langsung atau kempa langsung adalah proses dimana tablet dicetak langsung dari campuran antara serbuk bahan aktif dan bahan tambahan (termasuk *filler*, *disintegrant*, dan *lubricant*) yang akan mengalir secara seragam ke dalam ruang cetak (*die*) dan dibentuk menjadi sediaan kompak. Tidak ada perlakuan awal terhadap campuran serbuk baik proses granulasi basah maupun granulasi kering (Siregar, 2010).

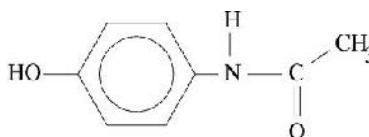
3. Monografi Bahan

a. Parasetamol

Parasetamol memiliki sinonim Parasetamolum atau Asetaminofen dengan rumus molekul $C_8H_9NO_2$. Memiliki kandungan tidak kurang dari 98,0 % dan tidak lebih dari 101,0 % $C_8H_9NO_2$, dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan (Depkes RI., 2014)

Pemerian serbuk hablur, putih, tidak berbau, rasa sedikit pahit. Kelarutan larut dalam air mendidih dan dalam natrium hidroksida 1 N, mudah larut dalam etanol. Penyimpanan dalam wadah tertutup rapat dan tidak tembus cahaya (Depkes RI., 1995).

Parasetamol adalah bahan aktif yang mempunyai khasiat analgetik antipiretik. Obat ini mampu meringankan atau menghilangkan rasa nyeri tanpa mempengaruhi SSP atau menurunkan kesadaran, juga tidak menimbulkan ketagihan (Tan dan Rahardja, 2007).



Gambar 2. Struktur Molekul Parasetamol (Tan dan Rahardja, 2007)

b. Magnesium Stearat

Merupakan senyawa Magnesium dengan campuran asam organik padat yang diperoleh dari lemak, terutama terdiri dari Magnesium Stearat dan Magnesium Palmitat dalam berbagai perbandingan. Mengandung setara tidak kurang dari 6,8% dan tidak lebih dari 8,3% Magnesium Oksida. Pemerian; serbuk halus, putih dan voluminus, bau lemah khas, mudah melekat di kulit,

bebas dari butiran. Kelarutan tidak larut dalam air, etanol dan dalam eter (Depkes RI., 1995). Penggunaan sebagai bahan pelicin tablet 0.25%- 5.0% (Rowe, 2006).

c. Laktosa

Laktosa adalah gula yang diperoleh dari susu dalam bentuk anhidrat atau mengandung satu molekul air hidrat, berupa serbuk atau massa hablur, keras, putih, atau krem, tidak berbau dan rasa sedikit manis, stabil di udara, tetapi mudah menyerap bau. Berfungsi sebagai bahan pengisi (Rowe, 2006).

d. PVP (Polyvinylpyrrolidon)

PVP merupakan serbuk amorf, coklat kekuningan, sedikit bau khas, larutan bereaksi asam terhadap kertas lakmus. Kelarutannya yaitu larut dalam air dan etanol, praktis tidak larut dalam kloroform, dalam karbon tetraklorida, dalam eter, dalam heksana, dalam aseton. Berfungsi sebagai bahan pengikat. Konsentrasi yang digunakan antar 0,5 - 5% (Rowe, 2006).

4) Tinjauan Tentang Evaluasi PUG, Granul dan Tablet

a. Evaluasi Kualitatif PUG

1) Uji Organoleptik

Pemeriksaan organoleptis dilakukan untuk mendeskripsikan bentuk, tekstur, warna, bau, dan rasa dari pati yang dihasilkan (Depkes RI., 2000).

2) Uji Mikroskopik

Menurut penelitian Richana (2004) terhadap PUG yang dilakukan dengan mikroskop adalah granula pati berbentuk heksagonal dengan ukuran granula pati yang kecil sekitar 0,75 μm .

3) Uji Identifikasi Amilum Secara Kimia

Uji Iod bertujuan untuk mengidentifikasi polisakarida. Reagen yang digunakan adalah larutan iodine yang merupakan I_2 terlarut dalam potassium iodide. Amilum dengan iodine dapat membentuk kompleks biru, amilopektin dengan iodine akan memberi warna merah ungu. (Monruw, 2010). Sifat ini dapat digunakan untuk menganalisis adanya pati. Ikatan antar iod dan amilum berupa ikatan semu karena dapat putus saat dipanaskan dan terbentuk kembali pada saat didinginkan.

b. Evaluasi Granul

1) Sifat Alir Granul

Sifat alir granul sangat penting untuk pembuatan tablet yang tepat. Sifat alir granul dapat mempengaruhi pencampuran dan keseragaman bobot pada saat pencetakan. Sifat alir dipengaruhi oleh ukuran dan bentuk partikel, Partikel yang lebih besar dan bulat menunjukkan aliran yang lebih baik. Sifat alir yang kurang baik dapat disebabkan oleh adanya kelembaban, oleh karena itu perlu adanya pengeringan untuk menghilangkan lembab. Pengujian waktu alir dilakukan pada 100 gram granul tiap konsentrasi yang dilewatkan melalui corong dan jatuh ke atas selembat kertas (Siregar, 2010).

Kecepatan alir dinyatakan baik apabila didapatkan granul dengan kecepatan alir > 10 g/detik (Staniforth, 2002).

Pengujian kecepatan alir dengan rumus :

$$\text{Kecepatan alir granul (g/detik)} = \frac{\text{bobot (gram)}}{\text{waktu (detik)}}$$

2) Sudut Diam

Sudut diam merupakan sudut maksimum yang bisa didapat antara permukaan tegak bebas dari tumpukan serbuk dengan permukaan horisontal. Metode istirahat yang menghasilkan apa yang disebut sudut dinamis lebih diutamakan, sebab mereka paling mendekati situasi manufaktur dimana serbuk-serbuk itu bergerak (Lachman, 1989). Semakin kecil sudut yang dihasilkan suatu granul, maka menunjukkan bahwa granul memiliki sifat alir yang baik. Syarat dari sudut diam yang baik yaitu antara 25° - 40° (Yusuf dkk, 2008).

Pengujian sudut diam dengan rumus (Priyambodo, 2007) :

$$\tan a = \frac{h}{r}$$

Keterangan = $\tan a$ = sudut diam ($^{\circ}$)

h = tinggi kerucut (cm)

r = jari – jari (cm)

3) Pengetapan

Sejumlah granul dimasukkan ke dalam gelas ukur 100 ml hingga volume 100 ml (V_1), kemudian gelas ukur dipasang pada volumenometer dan dihentakkan hingga volume granul konstan (V_2). Granul dengan sifat alir yang baik dengan indeks pengetapan kurang dari 20% (Fassihi dan Kanfer, 1986).

c. Evaluasi Tablet

1) Uji Keseragaman Bobot

Ditentukan berdasarkan pada besar dan kecilnya penyimpangan bobot tablet yang dihasilkan dibandingkan terhadap rata-rata tablet. Ditimbang 20 tablet satu persatu, dihitung bobot rata-rata tiap tablet.

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 besar dari harga yang ditetapkan kolom B (Depkes RI., 1979). Persyaratan penyimpangan bobot tablet dapat dilihat pada Tabel II.

Tabel II. Persyaratan Penyimpangan Bobot Tablet (Depkes RI., 1979)

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

Farmakope mensyaratkan bahwa tablet bersalut dan tablet yang mengandung zat aktif 50 mg atau kurang, dan bobot zat aktif lebih kecil dari 50% bobot sediaan, harus memenuhi syarat uji keseragaman kandungan. Jika zat aktif merupakan bagian terbesar dari tablet, maka uji keseragaman bobot dianggap cukup mewakili uji keseragaman kandungan (Depkes RI., 2014).

2) Uji Kekerasan

Kekerasan tablet merupakan parameter untuk menilai ketahanan tablet terhadap guncangan pada saat pembuatan, pengepakan maupun pendistribusian kepada konsumen. Kekerasan tablet dapat disebabkan adanya tekanan pada saat proses pencetakan, apabila tekanan ditambahkan, maka kekerasan tablet akan meningkat (Ansel, 1989). Pengujian kekerasan tablet menggunakan *hardness tester*. Syarat dari kekerasan tablet antara 4kg dan tidak lebih dari 8kg (Parrot, 1971).

3) Uji Kerapuhan

Pengujian kerapuhan tablet dilakukan dengan cara memilih 20 tablet pada tiap konsentrasi. Tablet yang telah ditimbang dimasukkan dalam *friability tester*. Mesin dijalankan dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Tablet dikeluarkan, dibersihkan terlebih dahulu lalu ditimbang. Persentase kehilangan bobot menunjukkan kerapuhan tablet. Kehilangan berat tablet lebih kecil dari 0,5% sampai 1% masih bias dibenarkan (Lachman, 1994).

Pengujian kerapuhan tablet dapat dihitung dengan rumus :

$$F = \frac{a-b}{a} \times 100\%$$

Keterangan = F = kerapuhan tablet (%)

a = berat tablet mula-mula (gram)

b = berat tablet setelah diputar (gram)

4) Uji Waktu Hancur

Pengujian waktu hancur dilakukan pada tiap konsentrasi dengan cara memasukkan 1 tablet pada tiap tabung (dalam 1 keranjang terdapat 6

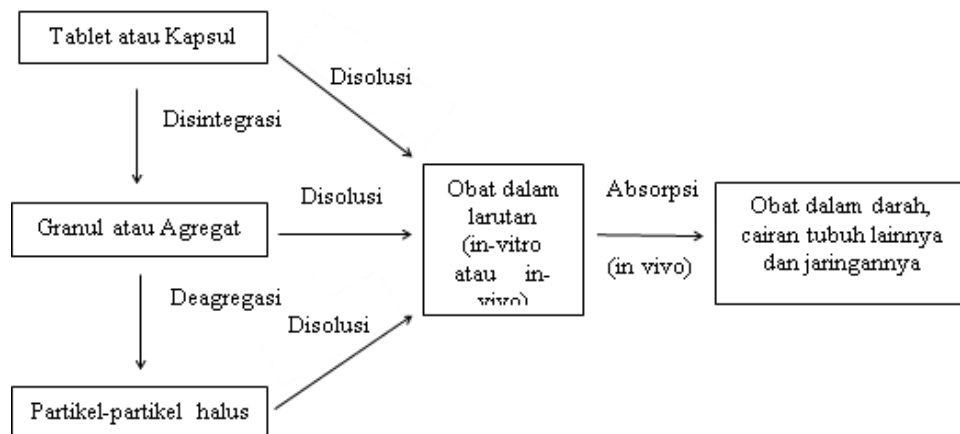
tabung) yang terdapat dalam alat *disintegration tester*. Keranjang yang berisi tablet diletakkan dalam *beakerglass* berisi 1 liter air pada suhu $37^{\circ} \pm 2^{\circ}\text{C}$. *Beakerglass* kemudian diletakkan dalam wadah yang berisi air dengan suhu yang sama seperti air dalam *beakerglass*. Alat *disintegration tester* dihidupkan sehingga keranjang yang berisi tablet akan bergerak turun naik dengan frekuensi 28-32 kali per menit (Priyambodo, 2007).

Waktu hancur tablet untuk yang tidak bersalut tidak boleh lebih dari 15 menit, untuk yang bersalut tidak boleh lebih dari 30 menit (Depkes RI., 1995).

d. Uji Pelepasan Zat Aktif

Obat-obat peroral sebelum diabsorpsi harus larut terlebih dahulu dalam cairan pencernaan, untuk kemudian diteruskan darah ke seluruh tubuh. Matrik padat mengalami desintegrasi menjadi granul-granul, dan granul mengalami pemecahan menjadi partikel-partikel halus, disintegrasi, deagregasi dan disolusi bisa berlangsung secara serentak dengan melepasnya suatu obat dari bentuk dimana obat tersebut diberikan (Martin, 1993).

Secara skematis pelepasan obat dari sediaan tablet digambarkan Wagner (1971), dapat dilihat pada Gambar 3.



Gambar 3. Skema pelepasan obat (Wagner, 1971)

Proses pelarutan merupakan proses perpindahan molekul zat padat pada permukaan ke dalam medium pelarutnya. Efektivitas dari suatu tablet dalam melepaskan obat untuk di absorpsi secara sistemik agaknya bergantung pada laju disintegrasi dari bentuk sediaan dan deagregasi dari granul-granul tersebut. Tetapi yang biasanya lebih penting adalah laju disolusi dari obat padat tersebut (Martin, 1993).

Proses disolusi merupakan tahapan yang membatasi atau tahap yang mengontrol laju bioabsorpsi obat-obat yang mempunyai kelarutan rendah, karena tahapan ini seringkali merupakan tahapan yang paling lambat dari berbagai tahapan yang ada dalam pelepasan obat dari bentuk sediannya dan perjalanannya ke dalam sirkulasi sistemik (Martin, 1993).

Secara *in vitro* kecepatan pelarutan obat dipengaruhi oleh beberapa faktor antara lain :

- 1) Sifat fisika kimia obat yang berhubungan dengan kelarutan misalnya: polimorfi, bentuk hidrat, asam, basa atau garam, ukuran partikel juga berpengaruh.

- 2) Faktor yang berhubungan dengan formulasi dan pembuatan tablet yaitu:
 - a) Jenis dan jumlah bahan penolong yang digunakan, misalnya : bahan pengisi, pengikat, penghancur dan pelicin
 - b) Metode pembuatan dan tekanan kompresi yang digunakan
- 3) Faktor kondisi lingkungan:
 - a) Macam dan tipe alat yang digunakan
 - b) Kecepatan pengadukan
 - c) Komposisi medium, komposisi medium yang berbeda akan menyebabkan perbedaan pH, tegangan permukaan dan viskositas
 - d) Suhu medium

USP XXI/NF XVI memberi beberapa metode resmi untuk melaksanakan uji pelarutan tablet dan kapsul. Pilihlah suatu metode tertentu untuk suatu obat biasanya ditentukan dalam monografi untuk suatu produk tertentu.

1) Metode *rotating basket*

Metode *rotating basket* terdiri atas keranjang silindrik yang ditahan oleh tangkai motor. Keranjang menahan cuplikan dan berputar dalam suatu labu bulat yang berisi media pelarutan. Keseluruhan labu tercelup dalam suatu bak yang bersuhu konstan 37°C. Kecepatan berputar dan posisi keranjang harus memenuhi rangkaian syarat khusus dalam USP yang terakhir beredar. Tersedia standar kalibrasi pelarutan untuk meyakinkan bahwa syarat secara mekanik dan syarat operasi telah dipenuhi (Shargel dan Yu, 1988).

2) Metode *paddle*

Metode *paddle* terdiri atas suatu dayung yang dilapis khusus, yang berfungsi memperkecil turbulensi yang disebabkan oleh pengadukan. Dayung diikat secara vertikal ke suatu motor yang berputar dengan suatu kecepatan yang terkendali (Shargel dan Yu, 1988).

Tablet atau kapsul diletakkan dalam labu pelarutan yang beralas bulat yang juga berfungsi untuk memperkecil turbulensi dari media pelarutan. Alat ditempatkan dalam suatu bak air yang bersuhu konstan seperti pada metode *rotating basket* suhu dipertahankan pada 37°C. Posisi dan kesejajaran dayung ditetapkan dalam USP.

Metode *paddle* sangat peka terhadap kemiringan dayung. Pada beberapa produk obat kesejajaran dayung yang tidak tepat secara drastis dapat mempengaruhi hasil pelarutan. Standar kalibrasi pelarutan yang sama digunakan untuk memeriksa peralatan sebelum uji dilaksanakan (Shargel dan Yu, 1988).

3) Metode disintegrasi yang dimodifikasi

Metode ini dasarnya memakai disintegrasi USP *basket* dan *rack* dirakit untuk uji pelarutan. Bila alat ini digunakan untuk pelarutan maka cakram dihilangkan. Saringan keranjang juga diubah sehingga selama pelarutan partikel tidak akan jatuh melalui saringan. Metode ini jarang digunakan dan digunakan dalam USP untuk suatu formulasi obat lama. Jumlah pengadukan

dan getaran membuat metode ini kurang sesuai untuk uji pelarutan yang tepat (Shargel dan Yu, 1988).

4) Metode *rotating bottle*

Metode *rotating bottle* terutama digunakan untuk mengendalikan pelepasan butiran-butiran. Untuk maksud ini media pelarutan dapat diubah dengan mudah, seperti dari cairan lambung tiruan ke cairan usus tiruan. Lebih lanjut tidak diketahui apakah untuk obat-obat prosedur *rotating bottle* ini mempunyai korelasi *in vitro-in vivo* yang lebih baik (Shargel dan Yu, 1988).

5) Metode disolusi dengan aliran

Pada dasarnya, cuplikan ditahan dalam suatu posisi yang tepat sedangkan media pelarutan dipompa melewati penahan cuplikan obat yang melarut. Keuntungan utama dari metode dengan aliran adalah mudah mempertahankan suatu kondisi sink untuk pelarutan. Suatu volume media pelarutan yang besar juga dapat digunakan, dan cara kerjanya dengan mudah disesuaikan ke peralatan otomatis (Shargel dan Yu, 1988).

6) Metode pelarutan intrinsik

Sebagian besar metode pelarutan berhubungan dengan produk obat. Kadang-kadang suatu obat atau bahan baru dapat diuji untuk pelarutan tanpa pengaruh dari bahan tambahan atau dari proses fabrikasi. Pelarutan dari suatu serbuk obat dengan mempertahankan suatu luas permukaan yang tetap disebut pelarutan intrinsik. Pelarutan intrinsik biasanya dinyatakan dalam mg/cm^2

menit. Dalam salah satu metode, metode Basket disesuaikan untuk uji pelarutan serbuk dengan menempatkan serbuk dalam suatu cakram yang diletakkan dengan penjepit ke dasar keranjang (Shargel dan Yu, 1988).

7) Metode peristaltik

Metode ini mencoba meniru kondisi hidrodinamik dari saluran cerna dalam suatu alat pelarutan *in vitro*. Alat terdiri atas suatu tabung plastik silindrik yang kaku yang dipasang suatu sekat dan tutup karet pada kedua ujung. Bak pelarutan terdiri atas suatu ruangan antara sekat dan tutup bagian bawah. Alat diletakkan dalam suatu beker yang berisi media pelarutan. Media pelarutan di pompa dengan aksi peristaltik melewati bentuk sediaan obat (Shargel dan Yu, 1988).

Ada beberapa metode pengungkapan hasil disolusi, yaitu :

1) Metode klasik

Menurut metode ini kecepatan pelarutan sediaan dinyatakan dengan jumlah zat aktif terlarut dalam waktu tertentu. Jumlah obat yang larut dalam suatu waktu tertentu (Q), dinyatakan sebagai suatu persentase dari kandungan yang tertera dalam label. Untuk melampaui suatu uji pelarutan, Q pada umumnya ditetapkan dalam monografi suatu produk obat. Beberapa produk dinyatakan lolos uji pelarutan dengan harga Q ditetapkan 75% dalam waktu

45 menit dan standar ini telah disarankan untuk semua produk (Shargel dan Yu, 1998). Parasetamol dinyatakan lolos uji pelarutan dengan harga Q ditetapkan tidak kurang dari 80% dalam waktu 30 menit (Depkes RI., 2014).

2) Metode *Dissolution Efficiency* (DE)

Didefinisikan sebagai perbandingan luas daerah dibawah kurva disolusi pada waktu tertentu dengan luas daerah empat persegi panjang yang menggambarkan 100% zat aktif terlarut pada waktu yang sama.

Keuntungan menggunakan metode DE adalah dapat menggambarkan seluruh proses disolusi sampai pada waktu tertentu, jadi menggambarkan semua titik pada kurva disolusi. Di samping itu dapat pula menggambarkan hubungan antara percobaan *in vitro* dan *in vivo* karena pengungkapan data metode DE identik dengan pengungkapan data percobaan secara *in vivo* (Khan, 1975).

F. Landasan Teori

Parasetamol merupakan salah satu obat yang memiliki khasiat sebagai analgetik antipiretik. Parasetamol memiliki sifat alir dan kompartibilitas yang buruk dengan bentuknya yang kristal, maka perlu dibuat granul dengan metode granulasi basah, sehingga dapat meningkatkan fluiditas dan kompresibilitas yang baik (Voight, 1984).

Berdasarkan beberapa penelitian, dapat diperoleh keuntungan dengan membagi bahan penghancur menjadi bagian ekstragranular dan satu bagian

intragranular. Bahan penghancur dibagi menjadi dua bagian, yakni ekstragranular antara 20% dan 50%. Jadi 50%-75% bahan penghancur yang ditambahkan sebelum granulasi merupakan intragranular (Siregar, 2010).

Menurut Richana, 2004 rendemen PUG yaitu 21,44%. PUG sendiri mengandung amilosa sebanyak 24,30%. Amilosa berfungsi sebagai bahan penghancur pada tablet.

Pada penelitian sebelumnya pernah digunakan pati dari umbi ganyong sebagai bahan penghancur pada tablet parasetamol dengan kadar 10%, 15%, 20%. Dari ketiga kadar pati umbi ganyong tersebut pada kadar 10% dari pati ganyong yang digunakan sebagai bahan penghancur merupakan kadar yang paling baik dalam pembuatan tablet parasetamol (Tiara, 2014).

Mengacu pada literatur Rowe, 2006 yang menyebutkan bahwa konsentrasi pati yang ditambahkan sebagai bahan penghancur pada tablet berkisar antar 3-15%, dari sini akan dicari pada kadar berapa PUG tersebut akan berfungsi secara maksimal dan akan dilihat bagaimana profil pelepasan zat aktifnya (kadar PUG yang digunakan 3%, 6%, 9%).

G. Hipotesis

Peningkatan konsentrasi PUG sebagai bahan penghancur berpengaruh terhadap karakteristik fisik tablet parasetamol yang dihasilkan, yaitu berpengaruh signifikan terhadap waktu hancur dan pelepasan zat aktifnya