

BAB II TINJAUAN PUSTAKA

A. Penelitian Terdahulu

Menurut Sandeep (2015), pada penelitiannya yang berjudul *comparative study of superdisintegrants using antiemetic drug as a model* menunjukkan bahwa di antara semua formulasi tablet yang diformulasikan dengan *crospovidone* lebih cepat hancur 40 detik daripada tablet yang diformulasikan dengan SSG maupun *croscarmellose*. Selain itu tablet dengan *superdisintegrant crospovidone* menunjukkan prosentase 91,43-98,43% (maksimum) pelepasan obat pada akhir 10 menit dibandingkan dengan SSG dan *croscarmellose*, maka disimpulkan bahwa di antara tiga *superdisintegrant crospovidone* merupakan *superdisintegrant* yang ideal untuk merumuskan tablet FDT untuk promethazine HCl.

Pada penelitian ini dibuat tiga formulasi tablet FDT antasida yang sama-sama menggunakan *superdisintegrant crospovidone* dengan konsentrasi berbeda yang diharapkan dapat memberikan pengaruh yang baik pada sifat fisik tablet dan kemampuan netralisasi asam lambung.

B. Landasan Teori

1. Antasida

Antasida merupakan senyawa yang mempunyai kemampuan menetralkan asam klorida (lambung). Antasida yang merupakan kombinasi aluminium hidroksida dan magnesium hidroksida, bekerja menetralkan asam lambung dan menginaktifkan pepsin, sehingga rasa nyeri pada ulu hati akibat iritasi yang disebabkan oleh asam lambung dan pepsin dapat berkurang. Di samping itu, efek laksatif dari magnesium hidroksida akan mampu mengurangi efek konstipasi yang disebabkan oleh aluminium hidroksida, sehingga rasa kembung dalam saluran pencernaan dapat teratasi. Setelah dikonsumsi, obat antasida akan segera bereaksi dengan larutan asam yang ada di lambung, sehingga akan terbentuk senyawa yang relatif netral (Darsono, 2009).

Penggunaan *fast disintegrating tablet* pada antasida sangat bermanfaat bagi penderita *maag* karena obat ini didesain untuk dapat hancur dengan cepat dengan atau tanpa bantuan air dari luar sehingga dapat meningkatkan waktu onset obat. Bentuk dan rasa *fast disintegrating tablet* lebih disukai karena penggunaannya sangat menguntungkan, terutama bagi konsumen yang memiliki kesulitan dalam proses menelan obat karena obat ini akan hancur seketika saat terkena air liur atau *saliva* yang terdapat di dalam mulut sehingga obat dapat mudah ditelan.

2. *Fast Disintegrating Tablet*

Fast Disintegrating Tablet (FDT) merupakan tablet yang didesain untuk cepat hancur di dalam *saliva* tanpa adanya penambahan air. Hanya dibutuhkan waktu kurang dari tiga menit bagi FDT untuk terdisintegrasi (*Department of Health*, 2009). Formulasi FDT diresepkan untuk pasien yang mengalami kesulitan dalam menelan, seperti pada pasien pediatri, geriatri. Keuntungan utama dari formulasi FDT adalah sediaan ini mengkombinasi keuntungan formulasi sediaan cair dan tablet konvensional. Keunggulan FDT pada sediaan padat yaitu memberikan kemudahan dari formulasi tablet, memiliki stabilitas yang baik, dosis akurat, ukuran kemasan kecil, mudah dalam penanganan oleh pasien. Keunggulan dalam sediaan atau formulasi cair yaitu memudahkan untuk menelan, cepat terabsorpsi, tidak ada resiko untuk obstruksi fisik dari bentuk sediaan. Sediaan FDT mempunyai beberapa karakteristik yang membedakannya dari bentuk sediaan yang lain. Penutupan rasa merupakan aspek yang penting dalam formula FDT karena sediaan akan langsung hancur saat melewati rongga mulut. Untuk menutupi rasa yang tidak enak, umumnya pada formulasi sediaan FDT ditambahkan bahan perasa atau dilakukan proses mikroenkapsulasi maupun nanoenkapsulasi (Sulaiman, 2007).

Bahan penolong atau bahan tambahan tablet sangat diperlukan mengingat sebagian besar bahan aktif tidak mempunyai sifat seperti yang diinginkan. Bahan penolong ditambahkan untuk mendapatkan tablet yang berkualitas.

Bahan tambahan yang pada umumnya digunakan dalam formula FDT antara lain :

a. *Superdisintegrant*

Superdisintegrant 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. Daya mengembang *superdisintegrant* sangat tinggi dan cepat sehingga mampu mendesak ke arah luar secara cepat yang akan menyebabkan tablet cepat hancur. Penggunaan *superdisintegrant* hanya dibutuhkan dalam konsentrasi yang kecil, biasanya 1 sampai dengan 10% berat relatif terhadap total berat unit dosis. Kekurangan dari *superdisintegrant* yaitu sangat higroskopis, sehingga tidak dapat digunakan untuk obat-obat yang sensitif terhadap kelembaban. *Crosscarmellose*, *Ac-Di-Sol*, *crospovidone*, *sodium starch glycolate*, *alginate acid NF* merupakan contoh beberapa jenis *superdisintegrant* (Sulaiman, 2007). Beberapa aksi *superdisintegrant* dalam mendisintegrasikan tablet, antara lain:

1) Aksi kapiler (*Capillary action*).

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

2) Pengembangan (*Swelling*)

Beberapa *superdisintegrant* 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 partikel yang membentuk tablet akan kembali ke bentuk asalnya, maka partikel tablet akan berdesakan sehingga tablet dapat hancur (Sulaiman, 2007).

b. Bahan pengisi (*diluent*)

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 secara umum merupakan bahan yang *inert*. Namun bahan pengisi juga dapat mempengaruhi biofarmasetika, sifat kimia dan material fisik dari tablet yang dihasilkan. Berdasarkan kelarutan bahan pengisi dapat dibedakan menjadi dua macam yaitu bahan pengisi yang larut air : laktosa, sukrosa, glukosa, manitol, dekstrosa dan bahan pengisi tidak larut dalam air, seperti : kalium fosfat, amilum termodifikasi, mikrokristalin. Sifat kelarutan bahan pengisi akan mempengaruhi kecepatan dan mekanisme disintegrasi. Bahan pengisi yang larut air akan menyebabkan peningkatan viskositas cairan penetrasi sehingga bertendensi menurunkan efektifitas daya mengembang *superdisintegrant* sedangkan bahan pengisi tidak larut air akan menghasilkan daya disintegrasi yang cepat (Voight, 1984).

c. Bahan pelicin

Bahan pelicin memudahkan pengeluaran tablet keluar ruang cetak melalui pengurangan gesekan antara dinding dalam lubang ruang cetak dengan permukaan sisi tablet. Bahan pelicin harus dapat mengurangi dan mencegah gesekan stempel bawah pada lubang ruang cetak, sehingga stempel bawah tidak macet. Bahan pelicin yang umumnya digunakan adalah zat-zat yang bersifat *hidrofob*. Bahan pelicin yang biasa digunakan adalah talk, magnesium stearat,

kalsium stearat, natrium stearat (*lubricants*), natrium benzoat, natrium klorida, PEG 4000 dan 6000 (*glidants*) (Sulaiman, 2007).

d. Bahan Pengikat (*binder*)

Bahan pengikat berfungsi untuk membentuk granul atau untuk menaikkan kekompakan kohesi bagi tablet yang dicetak langsung. Bahan pengikat yang biasa digunakan adalah starch, gelatin, sukrosa, *polivinilpirolidon*, dan derivat selulosa (misalnya, mikrokristalin selulosa) (Sulaiman, 2007)

e. Bahan pemberi rasa (*flavor*)

Penambahan pemanis biasanya hanya untuk tablet-tablet kunyah, hisap, *buccal*, sublingual, *effervescent* dan tablet lain yang dimaksudkan untuk hancur atau larut dalam mulut. Bahan pemanis yang biasa digunakan dalam pembuatan tablet dibagi dua yaitu, pemanis alami seperti manitol, laktosa, sukrosa, dekstrosa dan pemanis buatan seperti sakarin, siklamat, aspartam (Sulaiman, 2007).

3. 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*

Metode ini 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 besar ukuran partikel akan mengakibatkan sedimentasi selama proses produksinya (Bhowmik dkk., 2009).

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) di dalam 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 (Bhowmik dkk., 2009).

c. Metode Kempa Langsung / *Direct Compression*.

Metode ini digunakan untuk bahan aktif dengan sifat mudah mengalir atau sifat kohesif tinggi sehingga memungkinkan untuk langsung dikompresi dalam mesin tablet tanpa memerlukan granulasi basah dan kering (Ansel *et al.*, 2005).

Metode pembuatan tablet secara kempa langsung merupakan metode yang sangat 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

Granulasi merupakan proses untuk memperbesar ukuran partikel dari partikel yang kecil atau halus menjadi partikel yang lebih besar dengan bentuk yang beraturan. Tujuan granulasi adalah untuk mendapatkan suatu partikel yang lebih besar dari partikel asal sehingga dapat meningkatkan sifat alir dan kompaktibilitas. Dalam

metode granulasi basah ini pembedanya adalah penambahan air atau cairan dalam proses granulasi yang berfungsi sebagai bahan pengikat. Metode ini digunakan untuk bahan yang tahan terhadap air atau pelarut dan panas (Sulaiman, 2007).

4. Sifat Fisik *Fast Disintegrating Tablet*

a. Keseragaman bobot tablet

Timbang saksama isi 20 tablet yang dipilih secara acak, tentukan bobot rata-rata tablet. Perbedaan dalam persen bobot tiap tablet terhadap bobot rata-rata seluruh tablet, tidak satupun lebih dari 10% dan tidak lebih dari 2 tablet lebih dari 5% (DepKes RI, 2014).

b. Kekerasan

Kekerasan merupakan parameter yang menggambarkan ketahanan tablet dalam guncangan, pengikisan dan ketahanan tablet selama pengemasan dan pengangkutan sampai ke konsumen. Kekerasan tablet dipengaruhi oleh tekanan kompresi, porositas, sifat dari bahan yang dikempa, banyaknya bahan pengikat dan metode pembuatan tablet. Kekerasan tablet diukur dengan *hardness tester*. Tablet mempunyai kekerasan 4-8 kg (Sulaiman, 2007). Tablet harus cukup keras dan tahan pecah waktu dikemas dan penanganan secara normal, tapi juga cukup lunak untuk melarut dan hancur saat digunakan (Ansel *et al.*, 2005).

c. Kerapuhan

Uji kerapuhan bertujuan untuk mengetahui kekuatan dan ketahanan tablet akibat gesekan dan guncangan mekanik pada tablet. Alat yang digunakan adalah *friabilator*. Caranya yaitu 20 tablet dibebasdebukan lalu ditimbang, kemudian dimasukkan dalam *friabilator* dan diputar selama 100 putaran. Tablet diambil dari alat, dibebasdebukan kemudian ditimbang kembali, selisih berat tablet sebelum dan sesudah diuji dibagi dengan berat tablet mula-mula kemudian dikalikan dengan 100%, merupakan angka kerapuhan. Kerapuhan tablet yang dipersyaratkan tidak boleh lebih dari 1%. Nilai kerapuhan lebih dari 1% dianggap kurang baik (D.S Sandeep, 2015).

d. Waktu hancur

Waktu hancur tablet diuji dengan meletakkan tablet pada sejumlah tertentu air dan kemudian dicatat waktu tablet terdisintegrasi. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap waktu hancur antara lain bahan pengisi, jumlah dan jenis bahan kompresi. Waktu untuk penghancuran FDT umumnya kurang dari 1 menit dan penghancuran yang dapat dialami pasien rentangnya 5-30 detik. Waktu hancur untuk FDT perlu dimodifikasi karena penghancuran disyaratkan tanpa air, jadi tes menggunakan cairan yang mengandung air liur (*saliva*) buatan (Klancke, 2003).

5. Netralisasi Asam Lambung

Menimbang dan serbukkan tidak kurang dari 20 tablet, hitung bobot rata-rata. Menimbang saksama sejumlah serbuk setara dengan dosis terkecil dari yang tertera pada etiket, masukkan ke dalam gelas piala 250 ml, jika perlu pembahasan tambahkan tidak lebih 5 ml etanol P (yang telah dinetralkan sampai pH 3,5), dan campurkan sampai semuanya basah. Menambahkan 70 ml air dan campur menggunakan pengaduk magnetik selama 1 menit. Pipet 30 ml asam klorida 1,0 N ke dalam larutan uji sambil diaduk terus menggunakan pengaduk magnetik. (Catatan: bila kapasitas penetralan asam zat uji lebih besar dari 25 mEq, gunakan 60,0 ml asam klorida 1,0 N). Setelah penambahan asam, aduk selama 15 menit tepat, segera titrasi. Titrasi kelebihan asam klorida dengan natrium hidroksida 0,5 N dalam waktu tidak lebih dari 5 menit sampai dicapai pH 3,5 yang stabil (selama 10 detik sampai 15 detik). Hitung jumlah mEq asam yang digunakan dengan rumus : Total mEq = $(30 \times N \text{ HCl}) - (V \text{ NaOH} \times N \text{ NaOH})$. N HCl dan N NaOH berturut-turut adalah normalitas dari asam klorida dan natrium hidroksida, V NaOH adalah volume dari natrium hidroksida yang digunakan untuk titrasi. Hasil dinyatakan dalam mEq asam yang digunakan tiap gram zat uji (DepKes RI, 2014).

6. Monografi Bahan

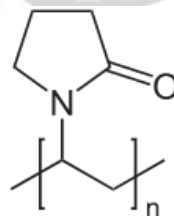
a. Alumunium hidroksida

Gel alumunium hidroksida kering adalah bentuk amorf alumunium hidroksida, sebagian hidroksida disubstitusikan dengan karbonat. Mengandung setara tidak kurang dari 76,5% $\text{Al}(\text{OH})_3$ dan dapat mengandung alumunium karbonat dan alumunium bikarbonat basa dalam jumlah bervariasi. Pemerian : serbuk amorf, putih, tidak berbau, tidak berasa (Anonim, 1995). Menurut Tjay dan Rahardja (2007), alumunium hidroksida bekerja sebagai *adstrigents*, yakni mengecilkan selaput lendir berdasarkan sifat ion alumunium yang membentuk kompleks dengan protein. Juga dapat menutupi tukak lambung dengan membuat suatu lapisan pelindung.

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% $\text{Mg}(\text{OH})_2$. Pemerriannya, serbuk putih. Kelarutannya praktis tidak larut dalam air dan dalam etanol, larut dalam asam encer (Anonim, 1995). Magnesium hidroksida praktis tidak larut dan tidak efektif sebelum bereaksi dengan HCl membentuk MgCl_2 . Magnesium hidroksida yang tidak bereaksi dengan HCl akan tetap berada dalam lambung dan akan menetralkan HCl dari hasil sekresi lanjutan sehingga masa kerjanya lama (Estuningtyas dan Azalia, 2007).

c. *Crospovidone*.



Gambar 2.1. Struktur *crospovidone* (USP, 2007)

Crospovidone (Gambar 2.1) merupakan serbuk putih dan halus, tidak berbau, higroskopis dan bersifat free flowing. *Crospovidone* diketahui secara cepat mengalami aksi kapilaritas dan

mempengaruhi daya serap air tanpa membentuk gel. Partikel *crospovidone* mempunyai bentuk partikel berpori yang mudah menyerap air melalui aksi kapiler. Dalam proses kompresi, menyebabkan partikel mengalami deformasi, tetapi ketika bersinggungan dengan air, partikel kembali ke bentuk normal dan menyerap air sehingga dapat mempercepat waktu hancur dan disolusi tablet serta mempunyai daya kompresibilitas yang tinggi dengan tingkat kerapuhan yang rendah.

Bentuk PVP cross-linked digunakan sebagai disintegran pada tablet farmasi. PVPP (*Polyvinylpolypyrrolidone*) adalah versi PVP yang sangat *cross-linked*, sehingga tidak larut dalam air, meski masih menyerap air dan membengkak dengan sangat cepat menghasilkan gaya bengkak. Properti ini membuatnya berguna sebagai disintesis dalam tablet.

d. Laktosa

Laktosa merupakan bahan pengisi yang paling banyak dipakai karena tidak bereaksi dengan hampir semua bahan obat, baik yang digunakan dalam bentuk *hidrat* atau *anhidrat*. Laktosa merupakan disakarida yang terdiri dari glukosa dan galaktosa yang diperoleh melalui kristalisasi pemusingan dan pengeringan. Laktosa yang digunakan dalam teknologi farmasetika adalah α -laktosa monohidrat (Lachman *et al.*, 2008). Serbuk laktosa digunakan dalam pembuatan tablet dengan metode granulasi basah atau ketika penggilingan selama pengolahan dilakukan. Laktosa monohidrat tersedia dalam rentang kualitas yang luas dapat memberikan karakteristik fisik yang berbeda, seperti ukuran partikel, distribusi atau *polidispersi* dan *densitas*. Laktosa berupa serbuk atau massa hablur, keras, putih atau putih krem, tidak berbau, rasa sedikit manis, stabil di udara, tetapi mudah menyerap bau. Laktosa mudah larut dalam air dan lebih mudah larut dalam air mendidih, sangat sukar larut dalam etanol, tidak larut dalam kloroform dan eter. Titik lebur *dehidrasi α -laktosa monohidrat* 201-202°C (Depkes RI, 1995).

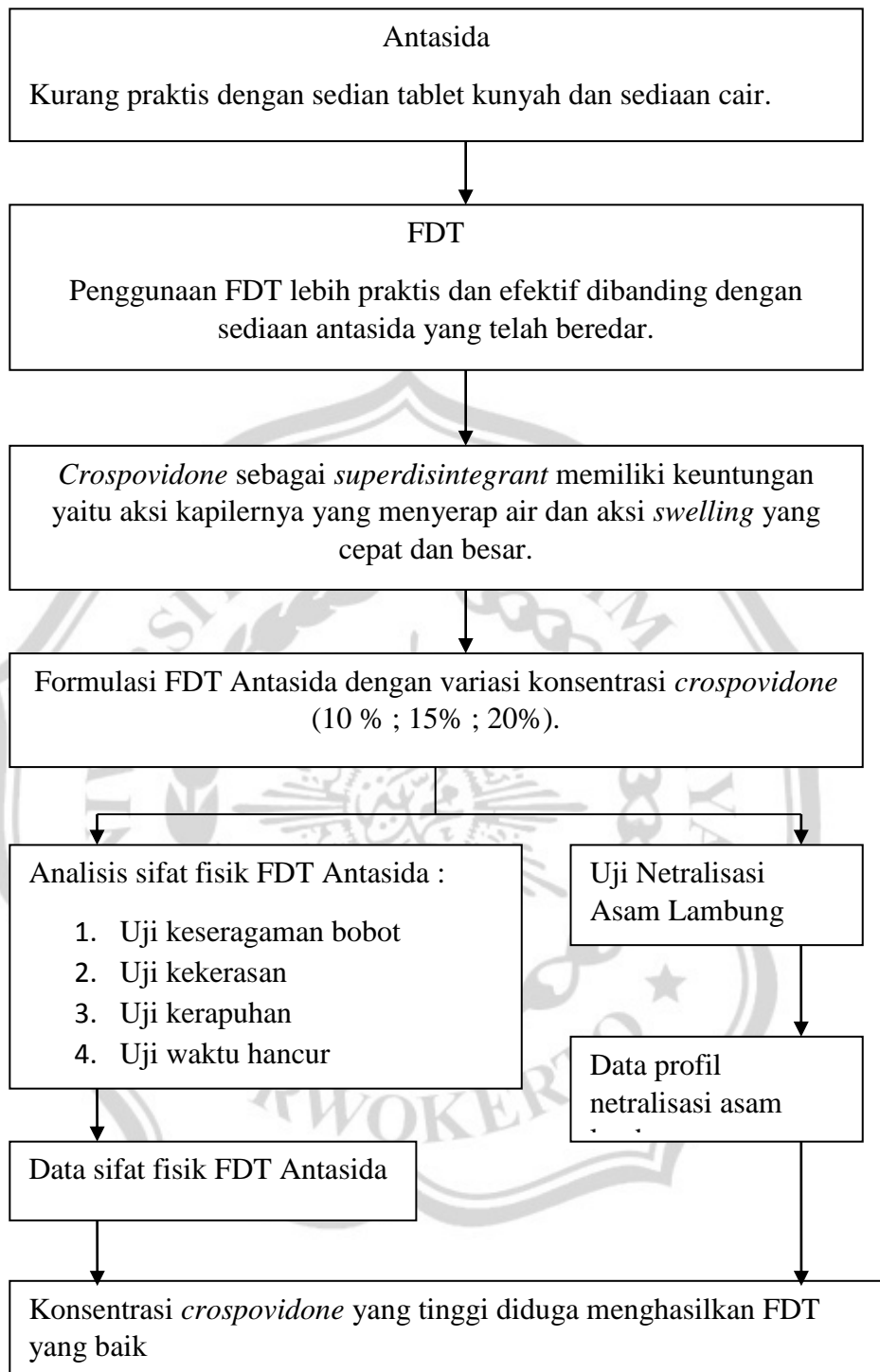
e. Magnesium stearat

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. Magnesium stearat berupa serbuk halus, putih dan voluminous, bau lemah khas, mudah melekat dikulit, bebas dari butiran. Magnesium stearat tidak larut dalam air, dalam etanol, dan dalam eter. Magnesium stearat umumnya digunakan pada sediaan kosmetik, makanan, dan formula farmasetik. Magnesium stearat berfungsi sebagai bahan pelicin pada pembuatan kapsul dan tablet dengan konsentrasi antara 0,25%-5,0% serta digunakan sebagai bahan pembawa dalam krim. Magnesium stearat berupa serbuk, bercahaya, berbau dan berasa seperti asam stearat. Serbuk magnesium stearat berminyak jika dipegang dan mudah melekat di kulit. Magnesium stearat kurang larut dalam benzene hangat dan etanol hangat (95%) (Allen dan Luner, 2006).

f. Manitol

Manitol mempunyai rumus molekul $C_6H_{14}O_6$ dengan berat molekul 186,17. Manitol berbentuk serbuk kristal atau granul berwarna putih dan tidak berbau. Pada suhu $20^{\circ}C$ manitol larut dalam basa, agak sukar larut dalam etanol 95% dan mudah larut dalam air. Manitol memiliki rasa manis dengan tingkat kemanisan sama dengan glukosa serta meninggalkan sensasi dingin dimulut. Manitol tidak higroskopis sehingga dapat digunakan untuk eksipien tablet (Armstrong, 2009).

C. Kerangka Konsep



Gambar 2.2 Diagram alir kerangka konsep penelitian

D. Hipotesis

Menurut Sandeep (2015), *crospovidone* dapat melepaskan obat dengan baik dan memiliki waktu hancur yang baik, maka dari itu penambahan *crospovidone* dapat digunakan sebagai *superdisintegrant* FDT antasida dan memberikan pengaruh terhadap sifat fisik tablet antasida (kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur).

