

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

A. Hasil Penelitian Terdahulu

Pembuatan *fast disintegrating tablet* (FDT) antasida sebelumnya telah dilakukan, oleh Himawanti (2018) mengenai formulasi dan karakterisasi *fast disintegrating tablet* Antasida dan *sodium starch glycolate* sebagai superdisintegran. Penelitian tersebut menggunakan *sodium starch glycolate* (SSG) sebagai superdisintegran FDT Antasid. Konsentrasi superdisintegran yang digunakan pada penelitian tersebut 10-20% untuk tiga formula. Formula satu sebesar 10% (70 mg), formula dua sebesar 15% (105 mg) dan formula tiga sebesar 20% (140 mg). Hasil keseragaman bobot tidak ada formula tablet yang memiliki nilai CV melebihi 2% sehingga dapat disimpulkan bahwa keseluruhan formula tablet memenuhi syarat keseragaman bobot. Hasil kekerasan tablet dari 3 formula memiliki hasil kekerasan tablet yang baik dan masih berada dalam batas kekerasan tablet yang baik yaitu 4-10 kg. Hasil kerapuhan tablet dari ketiga formula yang dibuat semuanya memiliki nilai persentase kerapuhan yang baik karena memenuhi syarat persentase kerapuhan tablet yang baik yaitu tidak lebih dari 1%. Hasil waktu hancur tablet pada formula 3 dengan konsentrasi SSG 20% (140 mg) memiliki rata-rata waktu hancur tablet yang paling cepat jika dibandingkan dengan formula satu dan dua yaitu selama 2 menit 53 detik. Kemudian hasil uji kapasitas penetralkan asam setiap formula menunjukkan nilai kapasitas penetralan asam diatas 5 mEq, dimana pada formula tiga dengan waktu hancur tercepat konsentrasi nilai mEqnya paling rendah yaitu 5,5 mEq.

B. Tinjauan Pustaka

1. Antasida

Antasida (anti = lawan, acidus = asam) adalah basa-basa lemah yang digunakan untuk mengikat secara kimiawi dan menetralkan asam lambung. Efeknya adalah peningkatan pH, yang mengakibatkan berkurangnya kerja proteolitik dari pepsin (optimal pada pH 2). Di atas pH 4, aktivitas pepsin

menjadi minimal. Penggunaannya pelbagai macam, selain pada tukak lambung-usus juga pada indigesti dan rasa “terbakar” (*heartburn*), pada *gastrooesophageal reflux* ringan dan pada gastritis. Obat ini mampu mengurangi rasa nyeri di lambung dengan cepat (dalam beberapa menit). Efeknya bertahan 20-60 menit bila diminum 1 jam sesudah makan. Makanan dengan daya mengikat asam (susu) sama efektifnya terhadap nyeri (Tjay & Rahardja, 2007). Senyawa magnesium dan aluminium dengan sifat netralisasi baik tanpa diserap usus merupakan pilihan pertama. Karena garam magnesium bersifat mencahar, maka biasanya dikombinasi dengan senyawa aluminium (atau kalsiumkarbonat) yang justru bersifat obstipasi (dalam perbandingan 1:5). Persenyawaan molekuler dari Mg dan Al adalah *hidrotalsit* yang juga sangat efektif (Tjay & Rahardja, 2007).

FDT Antasida ini dapat meningkatkan onset untuk penderita gastritis, dan bioavailabilitas Antasida di dalam tubuhpun juga ikut meningkat. Sediaan Antasida di pasaran Indonesia hanya ada tablet kunyah berbagai macam merk, dan suspensi. Namun sediaan tersebut dinilai kurang praktis untuk pasien pediatrik maupun geriatrik. Oleh sebab itu dibuatlah FDT Antasida agar dapat dengan mudah di konsumsi, di karenakan tablet yang hancur di mulut kurang dari 3 menit. Selain karna mudah di konsumsi, tablet antasida ini pun memiliki rasa manis, sehingga meningkatkan daya tarik pasien terhadap FDT Antasida ini (Himawanti, 2018).

2. *Fast disintegrating tablet* (FDT)

a. Pengertian

FDT merupakan tablet yang cepat hancur di rongga mulut sehingga residunya yang terdispersikan dalam air liur mudah ditelan. Penggunaan FDT ini diberikan tanpa menggunakan air, walaupun penggunaan tablet dengan air akan memudahkan pemberian secara oral (Anonim, 2003). Semakin cepat obat terlarut, semakin cepat obat absorpsi dan onset dari efek terapi. Beberapa obat di absorpsi dari mulut, faring, dan esofagus ketika saliva turun menuju perut. Pada beberapa kasus, bioavailabilitas obat lebih besar dibanding dengan sediaan tablet konvensional (Debjit, *et al.*, 2009).

Menurut Farmakope Eropa FDT harus terdispersi atau terdisintegrasi dalam waktu kurang dari tiga menit. Pendekatan dasar dalam pengembangan FDT adalah dengan menggunakan superdisintegran seperti karboksi metil selulosa terlarut silang (*crosscaemellose*), *sodium starch glycolate* (primogel[®], explotab[®]), dan lain-lain, yang dapat memberikan desintegrasi instan dari tablet setelah diletakan pada lidah, obat akan dilepaskan pada saliva. Biasanya superdisintegran ini digunakan 1 sampai 10 % berat relatif terhadap total berat dosis unit. Superdisintegran ini sangat dianjurkan untuk mengembangkan formulasi dimana tablet atau kapsul terdisintegrasi cepat dan mudah melarutkan bahan tambahan lain dalam tablet (Edge, *et al.*, 2002). Bioavaibilitas dari beberapa obat meningkat terkait absorpsi pregastrik dari saliva yang mengandung obat yang terlarut (Debjit, *et al.*, 2009).

b. Karakteristik FDT

Karakteristik FDT adalah cepat hancur dalam air liur tanpa perlu air, stabilitas bagus dalam air liur, sangat ringan dan rapuh, ukuran molekul kecil sampai sedang, perlu penggunaan khusus dalam masalah kemasan blister, di mulut terasa nyaman dan halus, berat tablet lebih dari atau sama dengan 500 mg, rentan terhadap suhu dan kelembaban (Debjit, *et al.*, 2009). Kriteria untuk sistem penghantaran obat yang cepat larut adalah tablet yang ada harus :

- 1) Tidak memerlukan air untuk menelan, tetapi harus melarut.
- 2) Kompatibel tanpa menggunakan penutupan rasa.
- 3) Mudah dibawa tanpa adanya resiko keraapuhan.
- 4) Memberikan kenyamanan di mulut (meninggalkan sedikit atau tanpa residu setelah pemberian oral).
- 5) Menunjukkan sensitifitas yang rendah terhadap kondisi lingkungan terutama suhu dan kelembaban (Debjit, *et al.*, 2009).

Keuntungan FDT antara lain adalah :

- 1) Diberikan tanpa air, dimanapun, kapanpun.

- 2) Sesuai untuk pasien geriatrik dan pediatrik yang memiliki masalah kesulitan menelan.
- 3) Keuntungan pada beberapa kasus seperti pada saat mabuk, serangan alergi yang tiba-tiba batuk, dimana onset obat sangat cepat dibutuhkan.
- 4) Peningkatan bioavailabilitas, pada obat-obat yang tidak larut dan hidrofobik, terkait dengan disintegrasi cepat.
- 5) Stabilitas untuk waktu yang lama, sejak obat diproduksi hingga obat dikonsumsi sehingga mengkombinasikan keuntungan stabilitas dari sediaan padat dan bioavailabilitas dari sediaan cair (Debjit, *et al.*, 2009).

FDT memiliki beberapa keterbatasan sama halnya dengan beberapa teknologi farmasi yang berkembang saat ini. Salah satu keterbatasannya adalah tablet yang dihasilkan tidak memiliki kekuatan mekanik yang cukup oleh karena itu penanganan yang hati-hati dan cermat sangat dibutuhkan. Lalu terkadang tablet meninggalkan rasa yang tidak enak pada mulut jika tidak diformulasikan dengan baik (Debjit, *et al.*, 2009).

c. Metode pembuatan FDT

Proses produksi sediaan pada 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 FDT antara lain :

1) *Freeze drying*

Freeze drying merupakan proses dimana air disublimasi dari produk setelah dibekukan. Teknik ini menciptakan suatu struktur amorf berpori yang dapat melarut dengan cepat (Lailla, *et al.*, 1997). Teknik kering beku menunjukkan peningkatan absorpsi dan meningkatkan bioavailabilitas. Kekurangan utama dari teknik liofilisasi adalah mahal dan membutuhkan waktu lama; kerapuhan membuat kemasan konvensional tidak sesuai untuk produk ini dan stabilitas buruk pada kondisi di bawah tekanan (Debjit, *et al.*, 2009).

2) *Moulding*

Proses pencetakan terdiri dari dua tipe, yaitu metode pelarutan dan metode pengemasan. Metode pelarutan termasuk serbuk yang dibasahi dengan pelarut hidro alkohol yang diikuti dengan kompresi tekanan yang rendah pada piringan pencetak untuk mendapatkan masa yang terbasahi. Pelarut kemudian dihilangkan dengan pengeringan udara. Tablet yang dibuat dengan cara ini kurang padat dibandingkan dengan tablet kompresi dan memiliki struktur pori di dalamnya. Proses pencetakan panas dibuat dari suspensi yang mengandung obat, agar ada gula (seperti manitol atau laktosa) dan suspensi dituang pada sumuran kemasan blister, pemadatan agar pada temperatur kamar hingga membentuk gel dan pengeringan pada suhu 30°C dibawah kondisi vakum. Kekuatan mekanik dari tablet cetak menjadi perhatian utama.

Bahan pengikat yang dapat meningkatkan kekuatan mekanis dari tablet, perlu untuk ditambahkan. Penutupan rasa adalah masalah utama dalam teknologi ini. Partikel penutup rasa dari obat yang dibuat dengan cara penyemprotan suatu campuran dari minyak biji kapas terdehidrogenasi, natrium karbonat, lesitin, dan polietilen glikol. Dibandingkan dengan teknik lfolisasi, tablet yang di produksi dengan teknik pencetakan lebih mudah untuk di *scale-up* pada pembuatan skala industri (Debjit, *et al.*, 2009).

3) *Direct Compression* / Metode Kempa Langsung

Kempa langsung menunjukan teknik pembuatan tablet yang paling sederhana dan hemat biaya. Teknik ini dapat diterapkan pada pemuatan tablet cepat hancur karena vaibilitas dari eksipien terutama superdisintegran dan eksipian bahan pemanis (Debjit, *et al.*, 2009).

4) *Wet granulation* / Metode Granulasi Basah

Metode granulasi basah didefinisikan sebagai proses pembuatan tablet dengan adanya penambahan air atau cairan dalam proses granulasinya (baik cairan bahan pengikat maupun cairan yang hanya berfungsi sebagai pelarut/pembawa bahan pengikat). Metode granulasi

basah adalah metode granulasi yang paling banyak digunakan di industri farmasi (Sulaiman, 2007).

5) Metode Granulasi Kering

Metode granulasi kering dilakukan bila zat aktif yang akan di granul tidak tahan terhadap proses panas dan kelembaban dari *solvent*/pelarut. Pada metode granulasi kering, bahan pengikat ditambahkan dalam bentuk serbuk dan tanpa penambahan pelarut. Ada dua prinsip dasar untuk proses granulasi kering yaitu : campuran serbuk ditekan menjadi lembaran. Tablet atau lembaran yang terbentuk selanjutnya dihancurkan menjadi butiran granul dan diayak (Sulaiman, 2007).

d. Formulasi FDT

1) Superdisintegran

Superdisintegran merupakan bahan utama dalam formulasi FDT. Superdisintegran ditambahkan untuk memudahkan pecanya 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 superdisintegran sangat tinggi dan cepat sehingga mampu mendesak kearah luar secara cepat yang akan menyebabkan tablet cepat hancur. Penggunaan superdisintegran hanya dibutuhkan dalam konsentrasi yang kecil. Adapun kekurangan dari superdisintegran yaitu sangat higroskopis, sehingga tidak dapat digunakan untuk obat-obat yang sensitif terhadap kelembaban. *Crosscarmellose*, *Ac-Di-Sol*, *Crosspovidone M*, *Sodium starch glycolate*, *Alginic acid NF* merupakan contoh beberapa jenis superdisintegran (Sulaiman, 2007).

Beberapa aksi superdisintegran dalam menghancurkan tablet, antara lain:

a) Mengembang (*swelling*)

Mungkin mekanisme pengembangan yang secara luas diterima untuk tablet disintegras adalah pengembangan. Tablet dengan

porositas yang tinggi menunjukkan disintegrasi yang buruk terkait dengan kurangnya kemampuan untuk mengembang. Disamping itu kemampuan mengembang yang cukup berada pada tablet dengan porositas yang rendah. Perlu diingat bahwa jika pengempaan terlalu kuat, cairan tidak dapat berpenetrasi ke dalam tablet dan disintegrasi akan menurun (Debjit, *et al.*, 2009).

b) Porositas dan kapilaritas (*wicking*)

Disintegrasi dengan aksi kapilaritas merupakan tahapan pertama. Ketika kita meletakkan tablet kepada medium cair yang sesuai, medium akan berpenetrasi ke dalam tablet dan menggantikan udara yang ada pada partikel, yang mana akan melemahkan ikatan intermolekuler dan merusak tablet menjadi ukuran yang halus. Pengambilan air oleh tablet bergantung pada hidrofilisitas dari obat/eksipien dan kondisi saat pembuatan. Untuk tipe ini disintegan menjaga struktur pori dan menurunkan tegangan antar muka kepada cairan yang penting untuk membantu proses disintegrasi dengan menciptakan suatu jaringan hidrofilik disekitar partikel obat (Debjit, *et al.*, 2009).

c) Desintegrasi partikel / gaya repulsif partikel

Mekanisme lain dari disintegan dapat dijelaskan pada tablet yang dibuat dengan disintegan yang “tidak mengembang”. Guyot-herman menganjurkan suatu teori repulsi partikel berdasarkan penelitian dari partikel yang tidak bisa mengembang juga menyebabkan tablet terdisintegrasi. Gaya elektrik repulsif antara partikel merupakan mekanisme dari disintegrasi dan air yang dibutuhkan untuk hal itu. Peneliti menemukan bahwa repulsi merupakan kejadian yang menyebabkan *wicking* (Debjit, *et al.*, 2009).

d) Perubahan bentuk (*deformation*)

Selama pengempaan tablet, partikel yang terdisintegrasi mengalami deformasi dan partikel deformasi ini menjadi struktur

normalnya ketika terjadi kontak dengan media cair atau air. Biasanya, kapasitas pengembangan dari amilum meningkat ketika granul mengalami deformasi dan merusak tablet. Hal inilah yang mungkin terjadi mekanisme dari amilum dan masih memerlukan penelitian lebih lanjut (Debjit, *et al.*, 2009).

2) Bahan pemberi rasa

Penambahan pemanis dan pemberi rasa 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 yakni, pemanis alami seperti mannitol, laktosa, sukrosa, dekstrosa dan pemanis buatan seperti sakarin, siklamat, dan aspartam (Sulaiman, 2007).

3) Bahan pengisi

Bahan pengisi adalah bahan yang ditambahkan pada formula dengan jumlah zat aktif yang relatif kecil untuk menambah besarnya tablet agar sesuai. Bahan pengisi menjamin suatu sediaan tablet mempunyai ukuran/masa yang dibutuhkan (Voight, 1984). Syarat bahan pengisi yaitu, non toksik, murah, inert dan netral, stabil secara fisika kimia, juga tidak boleh mengganggu bioavailabilitas (Sheth *et al.*, 1980).

4) Bahan pelicin

Bahan pelicin digunakan untuk memudahkan pendorongan tablet ke atas ke luar ruang cetak melalui pengurangan gesekan antara dinding dalam lubang cetak dengan permukaan sisi tablet. Bahan pelicin sebaiknya dapat mengurangi dan mencegah pergesekan stampel bawah pada ruang cetak, jika tidak stapel bawah akan melekat pada ruang die (Voight, 1984). Menurut Baley *et al.* (1989) bahan pelicin terbagi atas 3 fungsi, yaitu :

- a) Lubrikan, berfungsi mengurangi gesekan selama proses pengempaan antara granul dengan dinding die serta mencegah gesekan antar punch dan die.

b) Anti adherent, berfungsi mencegah supaya bahan yang dikempa tidak melekat pada dinding ruang cetak.

c) Glidan, berfungsi memperbaiki sifat alir granul yang akan dikempa.

Bahan pelicin akan menjadi lapisan antara konstituen tablet dengan dinding die. Disamping itu bahan pelicin juga mencegah melekatnya tablet pada punch atas dan bawah. Penambahan bahan pelicin sebaiknya pada pencampuran terakhir (final mixing) karena bahan pelicin sangat dibutuhkan dipermukaan tablet. Bahan pelicin yang dapat digunakan antara lain adalah talk 1-5 %, magnesium stearat 0,1–2 % (Gansel *et al*, 1976).

5) Bahan pengikat

Binders atau bahan pengikat berfungsi memberi daya adhesi pada masa serbuk pada granulasi dan kempa langsung serta untuk menambah daya kohesi yang telah ada pada bahan pengisi (Sulaiman, 2007).

3. Sifat fisik FDT

a. Keseragaman bobot

Menurut Farmakope Indonesia III, keseragaman bobot ini ditentukan berdasarkan pada ada atau tidaknya penyimpangan bobot yang dihasilkan terhadap bobot rata-rata tablet. Tablet yang tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan sebagai berikut : untuk 20 tablet dihitung bobot rata-ratanya, jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari jumlah masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan di kolom A dan tidak satupun tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan di kolom B.

Tabel 2.1. Persyaratan penyimpangan bobot tablet (Anonim, 1979)

Bobot rata-rata tablet	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 300mg	5%	10%

Ada tiga faktor yang menimbulkan masalah keseragaman bobot tablet, yaitu:

- 1) Tidak seragamnya distribusi obat pada saat pencampuran bahan atau granulasi.
 - 2) Pemisahan dari campuran bahan atau granulasi selama proses pembuatan.
 - 3) Penyimpangan berat tablet (Lachman dkk., 1994)
- b. Kekerasan tablet

Parameter kekerasan tablet perlu diketahui untuk menjamin kualitas dan stabilitas sediaan tablet. Tablet harus cukup keras untuk mampu menahan gangguan mekanis baik selama produksi, pengemasan, maupun distribusi agar kualitas tablet tetap terjaga, uji kekerasan dilakukan dengan mengambil 6 tablet dari masing-masing formula, kemudian di uji kekerasan dengan alat uji kekerasan dengan alat uji kekerasan. Kekerasan tablet FDT yang baik adalah yang berada pada rentang 3-5 kg/cm² (Panigrahi *et al*, 2010).

c. Kerapuhan tablet

Kerapuhan tablet dinyatakan sebagai massa seluruh partikel yang dilepaskan tablet akibat adanya bahan pengujian mekanis. Kerapuhan menggambarkan ketahanan tablet melawan tekanan mekanik terutama guncangan dan pengikisan. Ketahanan pada kehilangan berat menunjukkan tablet tersebut bertahan terhadap goresan ringan atau kerusakan dalam pengemasan dan transportasi (Allen *et al*, 2011). Uji dilakukan dengan mengambil 20 tablet yang diukur dengan menggunakan alat uji kerapuhan. Dua puluh tablet dibebaskan dan ditimbang terlebih dahulu untuk mengetahui bobot awal, kemudian dilakukan uji kerapuhan menggunakan alat *friability tester* dengan rotasi 25 rpm selama 4 menit. Tablet kemudian dibebaskan dan ditimbang kembali sebagai bobot akhir. Uji kerapuhan dinyatakan dalam persen massa yang hilang mengacu pada masa tablet awal sebelum pengujian. USP 2007 mempersyaratkan bahwa

kerapuhan tablet yang dapat diterima adalah adalah apabila apabila kerapuhan kurang dari 1%.

d. Waktu hancur tablet

Supaya komponen obat sepenuhnya tersedia untuk diabsorpsi dalam saluran pencernaan, maka tablet harus hancur dan melepaskan obatnya ke dalam cairan tubuh untuk dilarutkan (Ansel *et al.*, 1995). Waktu hancur FDT adalah kurang dari 60 detik atau 1 menit. Faktor-faktor yang berpengaruh terhadap waktu hancur antara lain bahan pengisi, jumlah dan jenis bahan pengikat, bahan penghancur, serta tekanan kompresi (Fonner, *et al.*, 1981). Waktu hancur tablet tergantung pada sifat fisika dan kimia granulasi serta kekerasan dan porositas tablet (Anonim, 1979).

4. Uji kapasitas penetralan asam antasid

Uji dilakukan untuk menilai sediaan antasida apakah layak dipakai atau tidak. Jika pH sampel uji terukur mencapai 3,5 atau lebih, maka dapat dipakai sebagai antasida, tetapi jika pH sampel uji yang terukur kurang dari 3,5 maka tidak dapat dipakai sebagai sediaan antasida. 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 diatas 3 dianggap menunjukkan peningkatan aktivitas buffering asam (Depkes RI, 2014).

5. Uraian bahan

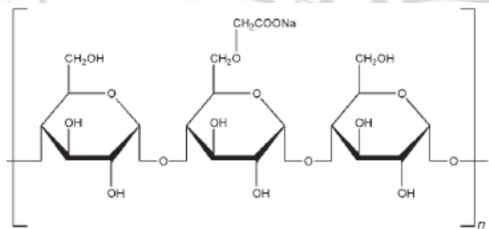
a. Alumunium hidroksida

Gel alumunium hidroksida kering adalah bentuk amorf alumunium hidroksida, sebagian hidroksida disubstitusi dengan karbonat. Mengandung setara tidak kurang dari 76,5 % $\text{Al}(\text{OH})_3$ dan dapat mengandung aluminium karbonat dan aluminium bikarbonat bassa dalam jumlah bervariasi. Pemeriananya serbuk amorf, putih, tidak berbau, tidak berasa (Anonim, 1995). Alumunium Hidroksida memiliki efektivitas sebagai adstrigen, yakni menciutkan selaput lendir berdasarkan sifat ion-alumunium yang membentuk kompleks dengan antara lain protein. Juga dapat menutupi tukak lambung dengan suatu lapisan pelindung (Tjay & Rahardja, 2007).

b. Magnesium hidroksida

Magnesium Hidroksida yang telah dikeringkan pada suhu 105° selama 2 jam mengandung tidak kurang dari 95,0% dan tidak lebih dari 100,5% $Mg(OH)_2$. Pemerannya serbuk, putih, ruah. Magnesium Hidroksida praktis tidak larut dan tidak efektif sebelum bereaksi dengan HCl membentuk $MgCl_2$ (Anonim, 1995). 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 Arif, 2007).

c. *Sodium starch glycolate* (SSG)

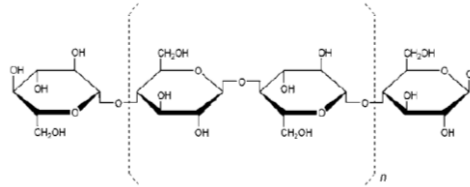


Gambar 2.1 Struktur SSG (Rowe *et.al.*, 2009)

Sodium starch glycolate adalah serbuk putih atau hampir seluruhnya putih, tidak berbau, tidak berasa, dan serbuk bebas mengalir. Farmakope Eropa 2005 menyatakan bahwa eksipien ini terdiri dari granul oval atau sferis, diameternya berkisar 30-100 μm , dengan beberapa granul yang kurang sferis yang ukuran diameternya berkisar antara 10-35 μm (Rowe *et. al.*, 2009). *Sodium starch glycolate* adalah garam natrium dari karboksimetil eter pati atau dari pati karboksimetil *cross-linked* (USP, 2007). Bahannya tersedia dari berbagai produk di bawah sejumlah besar nama dagang, seperti Explotab[®], Primojel[®], dan Vivastar[®]. Pabrik komersial yang memproduksi Explotab[®] dan Primojel[®] telah mengkonfirmasi bahwa mereka telah melakukan penelitian dengan melakukan perubahan dalam komposisi kimia dari eksipien ini. Beberapa penelitian lebih lanjut pada beberapa batch dari tiga produk *starch glycolate* (Explotab[®], Primojel[®], dan Explosol[®]) menginformasikan bahwa terdapat perbedaan hasil *inter-brand* dan *inter-batch*, bagaimanapun dalam konteks waktu disintegrasi dan

kompabilitas dalam formulasi model, produk secara esensial sama (Edge, dkk., 2002).

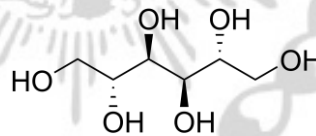
d. Avicel PH 101



Gambar 2.2 Struktur Avicel PH 101 (DepKes RI, 1979)

Avicel atau gel selulosa, mikrokristalin mempunyai pemerian serbuk hablur sangat halus, putih, tidak berbau. *Mycrocrystalline cellulose* (MCC) sering disebut avicel, memiliki sifat alir baik dan unik karena pada saat menghasilkan kohesi gumpalan, zat ini juga bertindak sebagai penghancur (Lachman, dkk, 1994: 701). Avicel mempunyai sifat kompresibilitas yang baik, akan menghasilkan tablet yang cukup keras dengan sedikit pengempaan (Sulaiman, 2007: 86). Avicel merupakan desintegran dengan keefektifan kecepatan serap air yang tinggi melalui anyaman kapiler (Siregar, 2010).

e. Mannitol

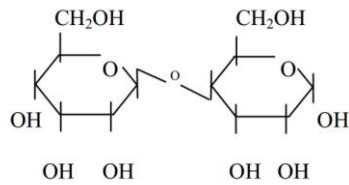


Gambar 2.3 Struktur Mannitol (Rowe *et.al.*, 2009)

Manitol atau mannitolum mengandung tidak kurang dari 96,0% dan tidak lebih dari 101,5% $C_6H_{14}O_6$ dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan. Pemerian serbuk hablur atau granul mengalir bebas, putih, tidak berbau, rasa manis (Anonim, 1995). Manitol dalam hal ini adalah D-mannitol. Eksipien ini adalah alkohol heksahidris yang memiliki kedekatan dengan mannosa dan memiliki isomerik dengan sorbitol. Eksipien ini memiliki rasa yang manis, kira-kira sma manisnya seerti glukosa dan setengah manisnya dari sukrosa, dan menimbulkan sensasi dingin di mulut. Secara mikroskopis, eksipien ini terlihat seperti jarum ortotrombik ketika

dikristalisasi dari alkohol. Manitol menunjukkan polimorfisme (Rowe *et al.*, 2009).

f. Laktosa



Gambar 2.4 Struktur Laktosa (Anonim, 1995)

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 & Anderson, 1986).

g. Amilum Manihot

Amilum manihot atau pati singkong adalah pati yang diperoleh dari umbi akar *Manihot utilissima* atau beberapa spesies manihot lain. Pemerriannya serbuk sangat halus, berwarna putih, kadang-kadang berupa gumpalan kecil, tidak berbau, tidak berasa. Amilum manihot biasa

digunakan sebagai zat tambahan dan dalam pembuatan tablet dapat digunakan sebagai bahan pengikat (Anonim, 1995).

h. Magnesium stearat

Magnesium stearat merupakan campuran magnesium dengan asam organik solid yang mengandung magnesium stearat dan magnesium palmitat ($C_{32}H_{62}MgO_4$). Magnesium stearat digunakan sebagai bahan pelicin (lubrikan) dalam kapsul dan tablet dengan konsentrasi 0,25% - 5,0% w/w. Pemerian: serbuk halus, licin, putih, dan mudah melekat pada kulit, bau lemah khas. Kelarutan praktis tidak larut dalam air, etanol (95%) P dan dalam eter P. sukar larut dalam benzene dan etanol (95%) (Rowe *et al.*, 2003).

6. Optimasi metode simplex lattice design

Simplex Lattice Design (SLD) merupakan salah satu metode untuk mengetahui profil efek campuran terhadap suatu parameter (Bolton, 1997). Metode ini ditetapkan pada formula granul instan dengan menggunakan dua campuran atau lebih, dengan campuran paling sederhana menggunakan dua komponen bahan pemanis bahan pengisi. Dasar metode ini adalah adanya dua variabel bebas A dan B. Rancangan ini dibuat dengan memilih 3 kombinasi dan yang diamati respon yang didapat. Respon yang didapat haruslah mendekati tujuan yang telah ditetapkan sebelumnya baik maksimal ataupun minimal (Bolton, 1997).

Hubungan respon dan komponen yang digambarkan sebagai berikut:

$$Y = a(A) + b(B) + ab(A).(B)$$

Y dalam hal ini sebagai parameter yang ingin dicapai yaitu kadar bahan yang digunakan, (A) dan (B) adalah fraksi komponen dengan syarat:

Hubungan respon dan komponen yang digambarkan sebagai berikut:

Komponen dengan syarat :

$$0 \leq (A) \leq 1$$

$$0 \leq (B) \leq 1$$

$$(A) + (B) = 1$$

A, b, dan ab sebagai suatu koefisien yang menyatakan nilai parameter mutu fisik. Untuk mengetahui nilai a, b, ab diperlukan 3 formula sebagai berikut; A=1 bagian atau diambil 100% tanpa B, B=1 bagian atau diambil 100% tanpa A, dan campuran A dan B masing-masing 50% (Bolton, 1997). Dengan memasukan respon yang didapat dari hasil percobaan dengan hasil diatas maka dapat dihitung harga koefisien a, b, dan ab. Dengan diketahuinya harga-harga koefisien ini dapat pula dihitung nilai Y (respon) pada setiap variasi campuran A dan B sehingga digambarkan profilnya (Bolton, 1997). Dalam *software design expert* ada beberapa metode yang biasa digunakan, diantaranya *design factorial* dan SLD. Metode yang digunakan dalam penelitian ini adalah SLD dimana dengan menggunakan 2 variabel yaitu matriks A (SSG), matriks B (Avicel PH 101), dan campuran matriks AB (SSG dan Avicel PH 101). Pada metode *simplex lattice design* untuk mengetahui respon dari variabel terdapat 3 model yaitu model *Quadritic*, *Linear* dan *Special Cubic* (Bolton, 1997).

a. *Linear* model :

$$Y = \beta_1(X_1) + \beta_2(X_2) + \beta_3(X_3)$$

b. *Quadritic* model :

$$Y = \beta_1(X_1) + \beta_2(X_2) + \beta_3(X_3) + \beta_{12}(X_1)(X_2) + \beta_{13}(X_1)(X_3) + \beta_{23}(X_2)(X_3)$$

c. *Special Cubic* :

$$Y = \beta_1(X_1) + \beta_2(X_2) + \beta_3(X_3) + \beta_{12}(X_1)(X_2) + \beta_{13}(X_1)(X_3) + \beta_{23}(X_2)(X_3) + \beta_{123}(X_1)(X_2)(X_3)$$

Keterangan :

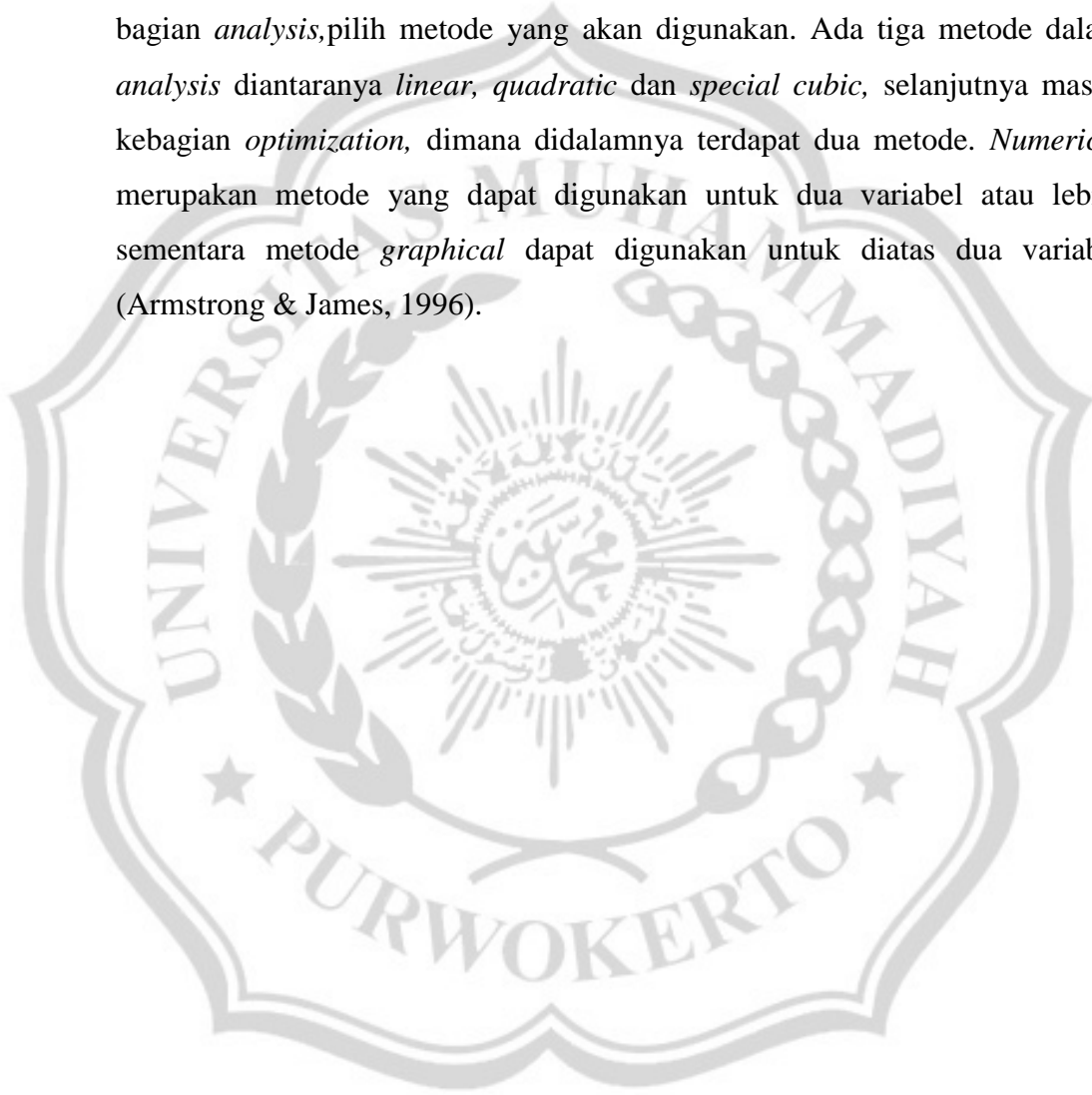
X₁, X₂, X₃ = fraksi campuran komponen

β₁, β₂, β₃ = koefisien regresi (dihitung berdasarkan respon percobaan)

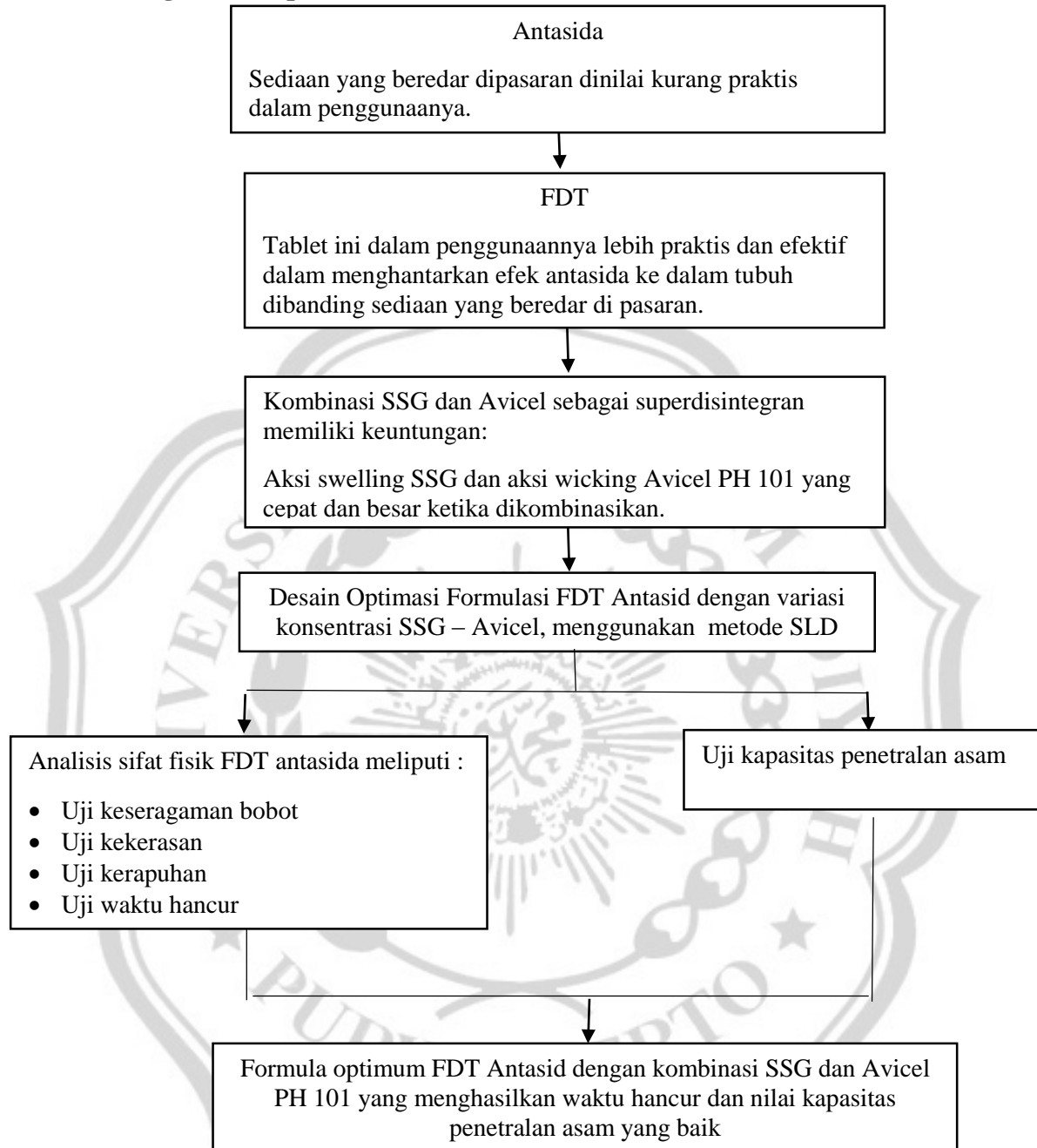
Hasil yang diperoleh berupa sifat fisik tablet dan kapasitas penetralan asam dianalisis menggunakan SLD. Diperoleh persamaan dan *contour plot* yang menggambarkan respon dari penggunaan campuran bahan yang digunakan. Respon yang didapat harus mendekati tujuan yang telah ditetapkan sebelumnya

baik maksimal ataupun minimal, sehingga didapatkan formula optimum dengan bantuan *software design expert*.

Penentuan formula optimum dengan menggunakan *software design expert*, menggunakan metode SLD dengan cara memasukan parameter-parameter yang akan dianalisis, seperti sifat fisik tablet seperti kekerasan dan waktu hancur tablet, dan kapasitas penetralan asam kemudian masuk pada bagian *analysis*, pilih metode yang akan digunakan. Ada tiga metode dalam *analysis* diantaranya *linear*, *quadratic* dan *special cubic*, selanjutnya masuk kebagian *optimization*, dimana didalamnya terdapat dua metode. *Numerical* merupakan metode yang dapat digunakan untuk dua variabel atau lebih, sementara metode *graphical* dapat digunakan untuk diatas dua variabel (Armstrong & James, 1996).



C. Kerangka Konsep



Gambar 2.6 Diagram alir kerangka konsep penelitian

D. Hipotesis

Kombinasi superdisintegran SSG dengan bahan penghancur Avicel PH 101 ini dapat menghasilkan formula optimum yang menghasilkan sifat fisik FDT yang baik, mempercepat waktu hancur dan meningkatkan nilai kapasitas penetralan asam FDT antasid.