BAB 2

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tablet

Tablet dapat didefenisikan sebagai sediaan solid, kompak yang dibuat dengan kempa cetak, memiliki satu atau lebih zat obat dengan atau tanpa bahan tambahan/eksipien (bahan-bahan untuk meningkatkan mutu tablet, meningkatkan sifat aliran bebas, sifat kohesivitas, kecepatan desintegrasi, dan sifat antilekat). Tablet dibuat dengan mengempa campuran serbuk bahan obat di dalam mesin tablet. Tablet kempa adalah salah satu sediaan solid yang dalam proses pembuatannya yaitu dengan mengempa campuran dari serbuk obat dengan atau tanpa bahan-bahan penunjang tertentu, yang gunanya untuk membantu dalam proses pembuatan tablet, serta menciptakan sifat-sifat tablet yang diinginkan (Siregar & Wikarsa, 2010). Kelebihan sediaan tablet dibandingkan dengan sediaan-sediaan lain yaitu antara lain : sediaan oral yang paling kompak dan ringan, mudah dalam penggunaan, ketepatan dosis serta variabilitas kandungan rendah, dapat menutupi rasa obat yang pahit atau tidak menyenangkan, dapat dijadikan produk dengan profil pelepasan khusus (Siregar & Wikarsa, 2010).

2.2 Bahan Tambahan

Bahan tambahan yang biasanya digunakan dalam pembuatan tablet antara lain :

2.2.1 Bahan pengisi (*diluent/filler*)

Untuk mencapai keseragaman ukuran tablet yang sesuai, maka diperlukan bahan pengisi. Bahan pengisi juga biasa disebut diluent atau fillers. Penggunaan bahan pengisi biasanya dengan kadar 5-80%. Penambahan bahan pengisi terkadang dikarenakan beberapa alasan seperti :

a. Meningkatkan daya kohesi
b. Untuk memungkinkan manufaktur kompersi langsung
c. Untuk meningkatkan aliran
d. Untuk menyesuaikan bobot tablet perkapasitas die.

Hal yang terpenting dari bahan pengisi adalah bahan tidak boleh bereaksi dengan zat obat dan tidak memiliki efek lain pada eksipien lainnya, baik itu efek aktivitas fisiologi ataupun farmakologi. Mempunyai sifat fisik dan kimia yang stabil, tidak terpegaruh dalam pemisahan granul. Ukurannya dapat digiling atau diubah jika diperlukan dalam rangka untuk mencocokkan distribusi ukuran partikel dari bahan aktif, bebas dari mikrobiologi dan tidak mendukung pertumbuhan mikroba. Bahan pengisi tablet yang umum digunakan adalah laktosa, pati, kalsium fosfat dibase dan selulosa mikrokristal (Syamsuni, 2007)

2.2.2 Bahan pelicin (*lubricant*)

Bahan pelicin digunakan untuk mempercepat aliran granul dalam corong ke dalam ruang cetakan, mencegah melekatnya granul pada stempel dan cetakan selama pengeluaran tablet, mengurangi gesekan antar tablet dan dinding cetakan. Senyawa asam stearat dengan logam, asam stearat, minyak nabati terhidrogenasi dan talk yang digunakan sebagai lubrikan. Pada umumnya lubrikan bersifat hidrofobik, sehingga cenderung menurunkan kecepatan disintegrasi dan disolusi tablet. Oleh karena itu kadar lubrikan yang berlebih harus dihindari. Contoh bahan pelicin antara lain talk 5%, magnesium stearat, asam stearat dan tepung jagung (Syamsuni,2007).

2.2.3 Bahan pengikat (*binder*)

Bahan pengikat adalah bahan yang ditambahan ke formulasi tablet untuk meningkatkan daya mekanik kekuatan tablet untuk merekat. Untuk kompresi langsung umumnya dianggap bahwa bahan pengikat harus memiliki kompaktibilitas yang tinggi, untuk meningkatkan kekuatan mekanik dari campuran tablet. Penambahan bahan pengikat untuk mengikat serta mengubah permukaan sifat-sifat partikel senyawa agar mengikat dan menciptakan ikatan yang lebih kuat dan meningkatkan kekuatan mekanik saat dikempa. Bahan pengikat yang sering digunakan antara lain amilum, selulosa, PVP, dan PEG (Syamsuni, 2007)

2.2.4 Bahan penghancur (*dissintegrant*)

Bahan penghancur ditambahkan untuk memudahkan pecahnya atau hancurya tablet, mengembang dan menyebabkan tablet pecah menjadi bagian-bagiannya. Bagian tablet itu mungkin sangat menentukan kelarutan selanjutnya dari obat dan tercapainya biovaibilitas yang diharapkan. Bahan penghancur ditambahkan untuk memudahkan pecahnya atau hancurnya tablet ketika kontak dengan cairan saluran pencernaan. Bahan penghancur berfungsi menarik air ke dalam tablet, mengembang dan menyebabkan tablet pecah mejadi bagian-bagian. Fragmen tablet itu mungkin sangat menentukan kelarutan selanjutnya dari obat dapat tercapainya biovailabilitas yang diharapkan (Ansel, 2005).

2.2.5 Bahan perasa dan pewarna

Pemberi rasa pada sediaan farmasi digunakan untuk bentuk-bentuk sediaan cair. Seluruh pengecap rasa di mulut berlokasi pada lidah dan mengadakan respon dengan cepat terhadap sediaan yang diminum. Penambahan zat pemberi rasa kedalam sediaan obat yang tidak disukai, pemanis yang diizinkan di Indonesia antara lain alitam, asesulfam-K, aspartame, isomalt, laktitol, maltotol, neotam, sakarin, siklamat, silitol, sorbitol, dan sukralosa (Rowe, 2009). Penggunaan zat pemberi warna dalam sediaan farmasi untuk tujuan estetika, sebagai pembantu sensori untuk pemberi rasa yang digunakan, dan untuk tujuan kekhasan dari produk. Umumnya pewarna yang dipakai harus sinergis dengan rasa yang digunakanpada sediaan. Untuk obat-obat serbuk yang diberikan sebai tablet kompresi atau kapsul umumnya membutuhkan perbandingan zat warna yang lebih besar (± 0,1%) untuk mencapai warna yang dikehendaki daripada dengan sediaan cair (Ansel, 2005).

2.3 Jenis dan Sifat Bahan Penghancur

Bahan penghancur yang biasa digunakan dalam pembuatan tablet diklasifikasikan ke dalam dua jenis, yaitu :

2.3.1 Bahan penghancur yang memfasilitasi penyerapan air

Bahan penghancur ini bekerja dengan memfasilitasi pengangkutan cairan ke dalam pori-pori tablet, sehingga tablet dapat pecah dan menjad fragmen-fragmen. Salah satu jenis zat yang dapat meningkatkan penetrasi zat cair adalah zat aktif permukaan. Zat-zat semacam itu digunakan untuk membuat permukaan partikel obat menjadi lebih hidrofilik sehingga meningkatkan pembasahan zat padat dan peresapan zat cair ke dalam pori-pori tablet (Aulton's, 2007).

2.3.2 Bahan penghancur yang memecahkan tablet

Pemecahan tablet terjadi karena mengembangnya partikel-partikel bahan penghancur selama penyerapan air. Bahan penghancur yang tidak membengkak juga dapat memecah tablet dan mempunyai mekanisme yang berbeda. Salah satunya terkait dengan gaya tolak partikel saat bersentuhan dengan air (Aulton's, 2007).

Dibawah ini adalah tipe dan jumlah bahan penghancur yang umum ditambahkan :

Tabel 2.1 Tipe dan Jumah Bahan Penghancur.

Bahan Penghancur	Contoh	Konsentrasi (%)
Mikrokristalin selulosa	Avicel PH	5-20 pada granulasi basah atau kempa langsung
Amilum NF	Jagung, gandum, kentang, beras (paling banyak digunakan	5-10 dalam granulasi kering, pengikat dan penghancur 5-20 pada

	jagung) Starch 1500	granulasi basah
Croscarmellose Na(NF)	Ac-Di-Sol	2-4 pada granulasi kering atau basah
Na starch glycolat (NF)	Primojel, Explotab	2-8 pada granulasi kering
Crospovidon NF	Crospovidon	2-5 pada granulasi basah

Bahan-bahan tersebut tidak hanya berfungsi sebagai penghancur, tetapi juga memiliki beberapa fungsi lainnya, seperti sebagai pengisi, pengikat dan sebagainya.

2.4 Metode Pembuatan Tablet

Umumnya tablet dibuat dengan beberapa metode yaitu :

2.4.1 Granulasi basah

Zat berkhasiat, pengisi dan penghancur dicampur homogen, lalu dibasahi dengan larutan pengikat, bila perlu ditambahkan pewarna. Diayak menjadi granul dan dikeringkan dalam lemari pengering pada suhu 40-50°C. Setelah kering diayak lagi untuk memperoleh granul dengan ukuran yang diperlukan dan ditambahkan bahan pelicin dan dicetak dengan mesin tablet (Anief, 2013).

2.4.2 Granulasi kering

Pada metode granulasi kering, granul dibentuk oleh pelembaban atau penambahan bahan pengikat kedalam campuran sebuk obat tetapi dengan cara memadatkan massa yang jumlahnya besar dari campuran serbuk dan setelah itu memecahkannya dan menjadikan pecahan-pecahan ke dalam granul yang lebih kecil. Metode ini khususnya untuk bahan-bahan yang tidak dapat diolah dengan metode granulasi basah, karena kepekaannya terhadap uap air atau karena untuk mengeringkannya diperlukan temperature yang dinaikkan (Siregar & Wikarsa, 2010).

2.4.3 Kempa langsung

Metode ini dipergunakan untuk beberapa bahan seperti kalium iodida, amonium klorida, dan metanamin yang mempunyai sifat mudah mengalir sebagaimana sifat kohesinya yang memungkinkan untuk langsung dikompersi dalam tablet tanpa memerlukan granulasi basah atau kering (Siregar & Wikarsa, 2010).

2.5 Uji Sifat Fisik Granul

Pemeriksaan sifat fisik granul bertujuan untuk mendapatkan tablet yang kualitasnya baik. Keseragaman bentuk granul juga mempengaruhi keseragaman bentuk tablet, sehingga akan dihasilkan massa tablet yang tetap dengan ketepatan takaran yang tinggi. Uji sifat fisik granul meliputi pemeriksaan :

2.5.1 Waktu alir

Waktu alir adalah waktu yang diperlukan serbuk atau granul untuk mengalir melalui corong. Sifat aliran dipengaruhi oleh bentuk partikel, ukuran partikel melalui gaya kohesi di antara partikel. Sifat alir ini dapat diperbaiki dengan menambahkan bahan pelicin yang menurunkan gesekan antar partikel. Uji dilakukan dengan menimbang 100 gram granul dimasukkan ke dalam alat penguji waktu alir yang berupa corong yang ditutup pada lubang keluarnya. Kemudian tutup dibukan dan alat pencatat waktu dihidupkan sampai semua serbuk atau granul keluar dari corong, setelah semua granul keluar, alat pencatat waktu dimatikan. Waktu yang diperlukan untuk keluarnya serbuk atau granul dicatat sebagai waktu alirnya, kemudian dihitung kecepatan alirnya sebagai banyaknya serbuk yang mengalir tiap satuan waktu.

2.5.2 Sudut diam

Sudut diam adalah sudut maksimum yang dibentuk permukaan serbuk dengan permukaan horizontal pada waktu berputar. Bila sudut diam lebih kecil atau sama dengan 30° biasanya menunjukkan bahwa bahan dapat mengalir bebas, bila sudutnya lebih besar atau sama dengan 40° biasanya daya mengalirnya kurang baik. Suatu granul memiliki sifat alir yang baik

apabila mempunyai sudut diam 25-45° (Siregar & Wikarsa, 2010). Untuk mengetahui besarnya sudut diam rumus yang digunakan adalah :

$$\text{Tan}\ \alpha = h/r$$

Keterangan : α = sudut diam

h = tinggi dari kerucut granul

r = jari-jari permukaan dari kerucut

2.5.3 Kompaktibilitas

Uji kompaktibilitas dilakukan untuk mengetahui kemampuan granul saling melekat menjadi massa yang kompak, digunakan mesin tablet single punch dengan tekanan yang diatur berdasarkan kedalaman punch atas turun ke ruang die. Kompaktibilitas ditujukan dengan kekerasan tablet yang dihasilkan (Siregar & Wikarsa, 2010).

2.5.4 Pengetapan

Pengetapan menunjukkan penerapan volume sejumlah granul, serbuk akibat hentakan (tap) dan getaran (vibrating).Makin kecil indeks pengetapan makin kecil sifat alirnya.Granul atau serbuk dengan indeks pengetapan kurang dari 20% menunjukkan sifat alir baik .Indeks pengetapan granul ditentukan setelah dilakukan penghentakan terhadap sejumlah granul sehingga diperoleh volume yang konstan.Pada saat volume konstan partikel serbuk berada pada kondisi yang paling mampat. Sifat fisik massa granul yang baik jika memiliki harga pengetapan lebih kecil dari 20 % (Lachman dkk., 1994).

2.5.5 Kadar air

Kelembaban di dalam zat padat dinyatakan berdasarkan berat basah atau berat kering. Berdasarkan berat basah, kandungan air dari suatu bahan dihitung sebagai persen berat dari bahan basah, sedangkan berdasarkan berat kering, air dinyatakan sebagai persen berat dari bahan kering. Istilah susut pengeringan pada umumnya disebut LOD (Loss on Drying), yaitu suatu pernyataan kadar kelembaban berdasarkan berat basah, yang dihitung sebagai berikut :

$$\%\text{LOD} = \frac{berat\ air\ dalam\ sampel}{berat\ keseluruhan\ sampel\ basah}\ x\ 100\%$$

LOD dari suatu zat padat basah sering ditentukan dengan menggunakan neraca kelembaban, yang mempunyai sumber panas untuk pemanasan cepat dan skala yang dikalibrasi dalam % LOD. Suatu sampel yang telah ditimbang diletakkan pada neraca dan dibiarkan kering sampai beratnya konstan. Air yang hilang karena penguapan dibaca langsung pada skala LOD %.

Pengukuran lain untuk kelembaban dalam zat padat basah ialah suatu perhitungan berdasarkan berat kering. Angka ini dianggap sebagai kandungan lembab (Moisture Content) atau MC :

$$\%\ \text{MC} = \frac{berat\ air\ dalam\ sampel}{berat\ sampel\ kering}\ x\ 100\ \%$$

Nilai LOD dalam setiap campuran zat padat-cairan dapat bervariasi dari sedikit di atas 0% sampai sedikit di bawah 100%, tetapi nilai MC dapat berubah sedikit di atas 0% dan mendekati tidak terhingga.

2.6 Uji Sifat Fisik Tablet

2.6.1 Keseragaman bobot

Ditimbang 20 tablet, dihitung bobot rata-rata tiap tablet. Jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang menyimpang dari bobot rata-rata lebih besar dari harga yang ditetapkan dalam kolom A dan tidak boleh satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-rata lebih dari harga kolom B, jika perlu dapat digunakan 10 tablet dan tidak satu tablet yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan dalam kolom A maupun kolom B. Berikut adalah tabel persyaratan penyimpangan bobot tablet :

Tabel 2.2 Persyaratan Keseragaman Bobot Tablet

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

Suatu formulasi tablet dikatakan memenuhi keseragaman bobot jika nilai untuk tablet tidak bersalut dengan bobot rata-rata lebih dari 300 mg, tidak boleh lebih dari 2 tabet yang menyimpang bobotnya lebih besar dari 5 % dan tidak satu pun yang menyimpang dari 10 % jika dihitung dari bobot rata-rata tablet (Anonim, 1979).

2.6.2 Kekerasan

Alat penguji kekerasan tablet yang digunakan adalah Hardness tester. Umumnya kekerasan berkisar antara 4-8 Kg (tergantung pada diameter dan besar tablet yang dibuat). Caranya adalah satu buah tablet diletakkan tegak lurus pada alat, kemudian dilihat pada tekanan berapa tablet tersebut pecah (Syamsuni, 2007).

2.6.3 Kerapuhan

Awalnya dua puluh tablet dibersihkan dari debu dan ditimbanglalu masukkan dua puluh tablet tersebut kedalam alat dan jalankan alat dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit (100 kali putaran). Kemudian keluarkan tablet, bersihkan dari debu dan ditimbang kembali. Hitung selisih berat sebelum dan sesudah perlakuan.

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

Keterangan: a : bobot total tablet sebelum diuji

b : bobot total tablet setelah diuji

Tablet tersebut dinyatakan memenuhi persyaratan jika kehilangan berat tidak lebih dari 1% (Ansel, 2005). Kerapuhan tablet diperiksa dengan alat yang dinamakan Friabillity Tester.

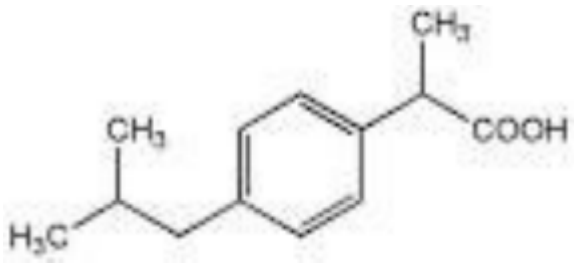
2.6.4 Waktu hancur

Agar dapat diabsorbsi setelah pemberian peroral, tablet harus dapat hancur, larut dan tersedia dalam bentuk molekulnya. Waktu hancur tablet adalah waktu yang diperlukan sejumlah tablet untuk hancur menjadi granul atau partikel penyusunnya yang mampu melewati ayakan nomor mesh 4, yang terdapat pada bagian bawah alat uji. Hasil uji waktu hancur yang baik tidak menjamin bahwa disolusi dan ketersediaan hayati tablet juga akan baik, karena waktu hancur bukan parameter yang dapat menggambarkan atau berkaitan dengan ketersediaan hayati. Uji ini penting untuk kontrol variasi dari lot ke lot, sehingga dapat menjamin mutu tablet. Cara kerja alat uji waktu hancur tablet adalah sebagai berikut: masukkan 5 tablet ke dalam keranjang, turun naikkan keranjang secara teratur 30 kali tiap menit. Tablet dikatakan hancur jika tidak ada bagian tablet yang tertinggal di atas kaca, kecualai fragmen dari zat penyalut atau 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) (Syamsuni, 2007).

2.7 Tinjauan Bahan

2.7.1 Ibuprofen

Ibuprofen berupa serbuk hablur, putih hingga hampir putih, berbau khas lemah. Ibuprofen praktis tidak larut dalam air, sangat mudah larut dalam etanol, metanol, aseton dan dalam kloroform, sukar larut dalam etil asetat (Ditjen POM, 1995). Senyawa ini mempunyai titik lebur 75-77º C dengan pKa 4,4 ; 5,2 dan log P (oktanol/air) 4,0 (Moffat, et al., 2005). Ibuprofen ((±)-2-(p-isobutilfenil) asam propionat) dengan rumus molekul C13H18O2 dan berat molekul 206,28. Berikut rumus bangun dari Ibuprofen :



Gambar 2.1 Rumus Bangun Ibuprofen

2.7.2 Amilum manihot

Pati adalah karbohidrat yang terdiri atas amilosa dan amilopektin. Amilosa merupakan bagian polimer linier dengan ikatan α-(1−> 4) unit glukosa. Derajat polimerisasi amilosa berkisar antara 500−6.000 unit glukosa, bergantung pada sumbernya. Amilopektin merupakan polimer α-(1−> 4) unit glukosa dengan rantai samping α-(1−> 6) unit glukosa. Dalam suatu molekul pati, ikatan α-(1−> 6) unit glukosa ini jumlahnya sangat sedikit, berkisar antara 4−5%. Namun, jumlah molekul dengan rantai yang bercabang, yaitu amilopektin, sangat banyak dengan derajat polimerisasi 105 − 3x106 unit glukosa (Jacobs dan Delcour 1998). Salah satu pati yang

umum digunakan sebagai bahan tambahan dalam pembuatan tablet adalah amilum manihot. Amilum manihot mempunyai nama dagang amprotab, yaitu merupakan pati yang diperoleh dari umbi akar *Manihot utilissima* Pohl (Familia Ephorbiaceae). Amprotab adalah amilum protablet yaitu amilum yang dikhususkan untuk bahan tambahan dalam pembuatan tablet. Menurut Farmakope Indonesia (2005) amprotab adalah serbuk yang sangat halus, warna putih tidak berbau, tidak berasa, praktis tidak larut dalam air dingin dan etanol. Amprotab tersusun atas amilosa dan amilopektin, 2 polisakarida dari 2 glukosa, stabil dalam keadaan kering, tanpa pemanasan dan terlindung 5 dari kelembapan yang tinggi, jika digunakan sebagai bahan pengisi atau bahan penghancur dalam sediaan padat, amprotab menjadi inert dalam kondisi penyimpanan normal, namun solutio amprotab atau pasta dengan pemanasan secara fisik tidak stabil dan mudah ditumbuhi mikroorganisme (Galichet, 2006). Amilum Manihot merupakan pati yang diperoleh dari umbi akar Manihot utilissima Pohl atau beberapa spesies Manihot lain. Pemerian serbuk halus, kadang-kadang berupa gumpalan kecil, putih, tidak berbau, tidak berasa. Kelarutan praktis tidak larut dalam air dingin dan dalam etanol (95%) P. Khasiat dan penggunaan zat tambahan (Anonim, 1995). Amilum merupakan serbuk halus, kadang-kadang berupa gumpalan kecil,putih, tidak berbau,tidak berasa yang berasal dari pati singkong.Teori Pati menunjukkan suatu daya tarik besar terhadap air melalui kerja kapiler yang menyebabkan pemuaian.Pada umumnya konsentrasi pati yang tinggi menghasilkan waktu hancur yang lebih cepat. Akan tetapi konsentrasi pati yang tinggi sering menyebabkan hilangnya ikatan kohesi dan kekerasan dalam tablet (Siregar & Wikarsa, 2010).

2.7.3 Avicel

Avicel atau dengan nama lain selulosa mikrokristal. Derivat selulosa merupakan eksipien yang penting dalam farmasi. Salah satu turunan selulosa adalah selulosa mikrokristal (Fechner, dkk 2003). Selulosa mikrokristal dibuat dengan cara hidrolisis terkontrol alfa selulosa, suatu pulp dari tumbuhan yang berserat dengan larutan asam mineral encer

(Rowe, 2009). Avicel merupakan pengisi yang baik dan tersimpan dalam wadah yang tertutup baik, sejuk serta kering. Avicel dapat menyerap udara sehingga kelembabannya tinggi. Kemampuannya mengikat dan mengisi dalam pembuatan tablet. Dimana avicel merupakan salah satu dari mikrokristalin selulosa (MCC) bersifat inert, tidak toksik, tidak berasa, dan tidak berbau (Lannie H dkk, 2013).

2.7.4 Mg stearat

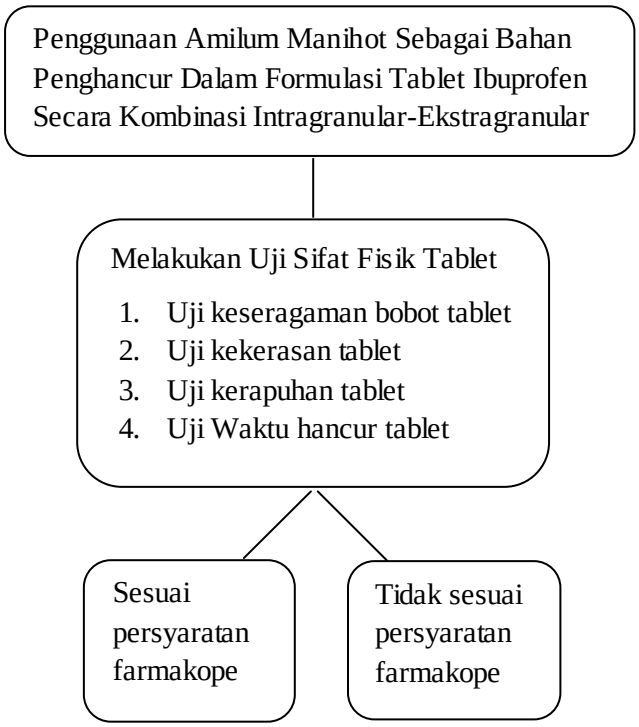
Magnesium stearat merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam–asam organik padat yang diperoleh dari lemak, terutama terdiri dari magnesium stearat dan magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan. Magnesium stearat mengandung MgO setara dengan tidak kurang dari 6,8% dan tidak lebih dari 8,3%. Magnesium stearat berupa serbuk halus, putih dan voluminus, bau lemah khas, mudah melekat di kulit, bebas dari butiran, tidak larut dalam air, etanol, dan eter (Anonim, 1995).

2.7.5 Aquadest

Merupakan air suling dibuat dengan menyuling air yang dapat diminum.Pemerian cairan jernih, tidak berwarna, tidak mempunyai rasa (Anonim, 1995).

2.8 Kerangka Konsep

Kerangka konsep adalah abstraksi yang terbentu oleh generalisasi dari hal-hal khusus, serta model konseptual yang berkaitan dengan bagaimana seorang peneliti menghubungkan beberapa fakto yang dianggap penting dalam penelitian secara logis (Notoatmodjo, 2010).



Gambar 2.2 Kerangka Konsep