

- TABLET
ADLN - Perpustakaan Unair
- ACETAMINOPHEN

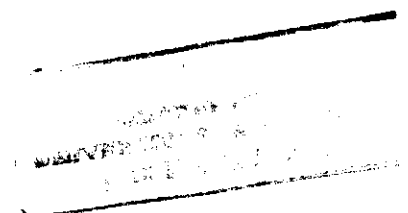
SKRIPSI

MOHAMMAD NAZIB

**PENGARUH KADAR PRIMOGEL TERHADAP MUTU
FISIK *ORALLY DISINTEGRATING TABLET*
PARASETAMOL
(Metode Granulasi Basah)**



**FAKULTAS FARMASI UNIVERSITAS AIRLANGGA
BAGIAN FARMASETIKA
SURABAYA
2006**



Lembar Pengesahan

**PENGARUH KADAR PRIMOGEL TERHADAP MUTU
FISIK *ORALLY DISINTEGRATING TABLET*
PARASETAMOL
(Metode Granulasi Basah)**

SKRIPSI

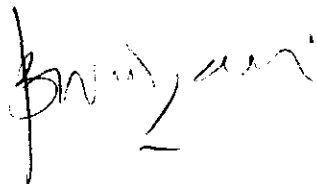
Dibuat Untuk Memenuhi Syarat Mencapai Gelar Sarjana Farmasi Pada
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
2006

Oleh :

MOHAMMAD NAZIB
NIM : 050210135E

Skripsi ini telah disetujui
tanggal 29 September 2006 oleh :

Pembimbing Utama

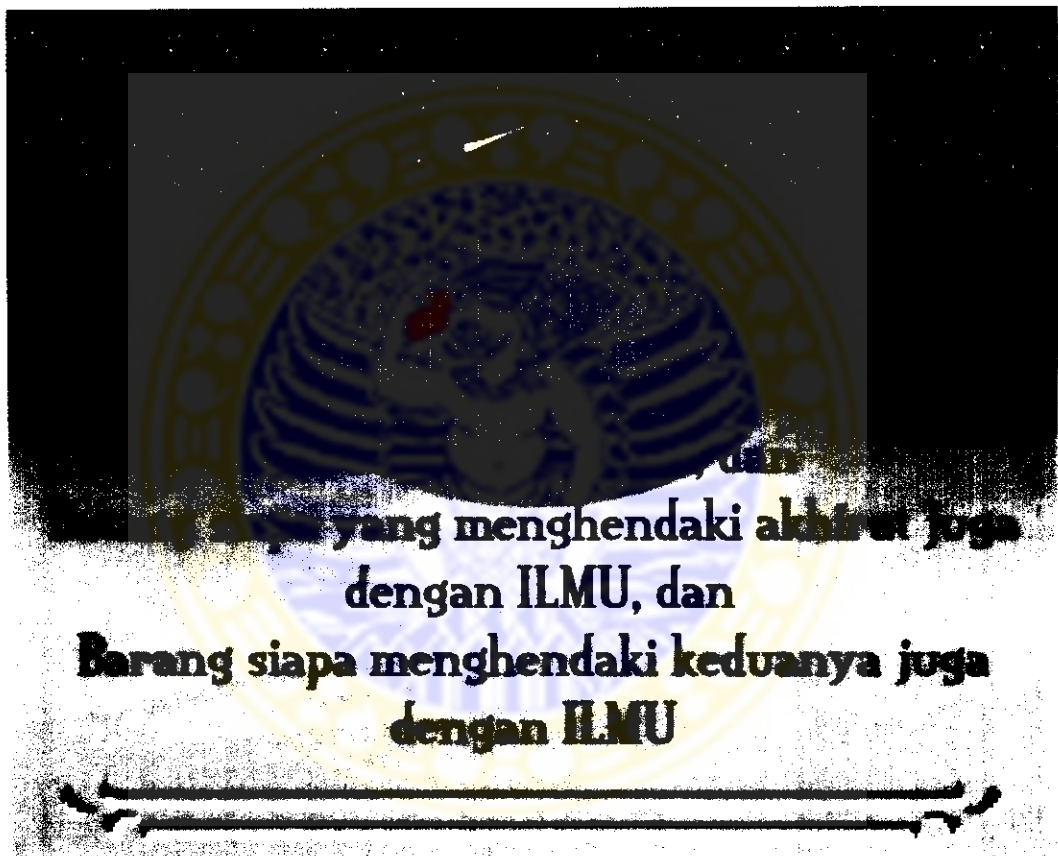


Drs. Bambang Widjaja, M.Si., Apt.
NIP. 130 809 081

Pembimbing Serta



M. Agus Syamsur R., S.Si., M.Si., Apt.
NIP. 132 133 959



KATA PENGANTAR

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Alhamdulillah saya panjatkan atas segala rahmat dan karunia-Nya yang tak terhingga kepada penulis sehingga penulisan skripsi yang berjudul “**PENGARUH KADAR PRIMOGEL TERHADAP MUTU FISIK ORALLY DISINTEGRATING TABLET PARASETAMOL**” ini dapat terselesaikan dengan sebaik-baiknya untuk memenuhi syarat mencapai gelar sarjana pada Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Pada penyusunan skripsi ini penulis banyak membutuhkan bantuan. Untuk itu dalam kesempatan ini, perkenankan penulis mengucapkan terima kasih yang sebesar-besarnya kepada pihak – pihak yang telah membantu penyelesaian skripsi ini baik berupa bantuan moril maupun materiil. Terima kasih penulis ucapkan kepada :

1. Drs. Bambang Widjaja, M.Si., Apt. sebagai dosen pembimbing utama sekaligus Kepala Bagian Farmasetika yang telah memberikan bimbingan, arahan, dorongan, fasilitas, dan berbagai bantuan dari awal sampai terselesainya penulisan skripsi ini.
2. M. Agus Syamsur R., S.Si., M.Si., Apt. sebagai dosen pembimbing serta yang telah memberikan bimbingan, arahan, dorongan, fasilitas, dan berbagai bantuan dari awal sampai terselesainya penulisan skripsi ini.
3. Prof. Dr. Noor Cholies Zaini, Apt. sebagai Dekan Fakultas Farmais Universitas Airlangga yang telah memberikan kesempatan dan fasilitas kepada penulis untuk mengikuti program sarjana.
4. Drs. Achmad Radjaram Apt. dan Dra. Noorma Rosita, M.Si., Apt. sebagai dosen penguji yang telah berkenan memeriksa dan memberikan saran demi kesempurnaan skripsi ini
5. Drs. Herra Studiawan, M.S., Apt. sebagai dosen wali yang telah membantu memberikan bimbingan dan saran selama pendidikan sarjana.
6. Bapak ibu dosen dan karyawan Bagian Farmasetika yang telah banyak membantu kelancaran skripsi ini.

7. Kedua orang tuaku Abdul Wahab Alkatiri dan Aliyah Alkatiri serta kakak-kakakku yang telah memberikan dorongan, motivasi dan doa kepada penulis serta dukungan moral dan material sehingga penulisan skripsi ini dapat terselesaikan
8. "Thirteen ODT team", Ririn, Suke, Venny, Indah, Widya, Devy, Pio, Ani, Zimy, Fia, Tri, Nyit-Nyit, dan Feby yang telah bekerja sama saling memotivasi sehingga skripsi ini dapat terselesaikan. Juga teman mikro partikel, dispersi, sustained release.
9. "Kost 38", zain, cisma, catur, febr, fani, ewink, ahmad, angga terima kasih atas bantuannya selama ini.
10. Teman – teman angkatan 2002 yang tidak dapat disebutkan satu – persatu yang selama ini bersama-sama menempuh pendidikan sarjana.
11. Serta semua pihak yang telah membantu telah membantu kelancaran skripsi ini yang tidak dapat disebutkan satu – persatu.

Semoga Allah SWT membalas kebaikan yang telah diberikan kepada penulis.

Akhir kata semoga penulisan skripsi ini bermanfaat bagi kemajuan ilmu pengetahuan farmasi dan almamater Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Surabaya, September 2006

Penulis

RINGKASAN

PENGARUH KADAR PRIMOGEL TERHADAP MUTU FISIK ORALLY DISINTEGRATING TABLET PARASETAMOL (Metode Granulasi Basah)

Mohammad Nazib

Seiring dengan perkembangan teknologi maka permasalahan penggunaan tablet konvensional dapat diatasi dengan cara mengembangkan pembuatan sediaan tablet yang secara cepat terdisintegrasi. Pengembangan sediaan itu adalah *Orally Disintegrating Tablet* (ODT), yaitu tablet yang penggunaannya diletakkan didalam rongga mulut dan akan hancur dengan cepat sebelum ditelan dalam waktu kurang dari 1 menit.

Pembuatan ODT dapat dilakukan dengan berbagai cara diantaranya adalah *moulding, freeze drying, spray drying*, cetak langsung dan sublimasi. Metode tersebut banyak memiliki kerugian diantaranya memerlukan biaya tinggi untuk peralatan, bahan – bahan tambahan, dan proses produksi, jumlah produk yang dihasilkan terbatas dalam satu kali produksi dan ketahanan fisik tablet yang dihasilkan kurang baik. Masalah tersebut dapat diatasi dengan mengembangkan pembuatan ODT dengan metode granulasi basah. Metode granulasi basah memiliki banyak keuntungan diantaranya biaya produksi lebih murah, proses sederhana sama seperti tablet konvensional, memberikan kekuatan mekanik yang cukup dan dapat dikemas multi tablet dalam botol.

Penelitian ini dilakukan untuk mengetahui pengaruh penambahan disintegran Primogel dengan kadar 2%, 4%, 6% dan 8% terhadap mutu fisik ODT Parasetamol yang dibuat dengan metode granulasi basah dan pada penambahan kadar Primogel berapa yang menghasilkan mutu fisik ODT Parasetamol yang optimal.

Sebelum dilakukan pembuatan tablet dilakukan uji kualitatif bahan baku kemudian dilakukan pemeriksaan mutu fisik granul meliputi kecepatan alir, sudut diam, kandungan lengas dan jumlah fines. Hasil pemeriksaan mutu fisik granul menunjukkan bahwa granul yang dihasilkan memiliki mutu fisik yang baik. Setelah itu dilakukan pemeriksaan keseragaman kadar parasetamol dalam granul. Hasilnya menunjukkan kelima formula berada dalam rentang yang dipersyaratkan dan memenuhi persyaratan $RSD \leq 6\%$. Hasil tersebut menunjukkan parasetamol terdistribusi merata dalam granul.

Tablet dicetak dengan alat pencetak tablet dengan diameter 13 mm dan tekanan 1 ton selama 3 detik. Pemeriksaan mutu fisik tablet yang dilakukan meliputi kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur tablet. Hasilnya semua formula yang ditambahkan Primogel sebagai disintegran memenuhi persyaratan kecuali kekerasan tablet. Pada pemeriksaan kadar parasetamol dalam tablet, kelima formula yang dibuat berada dalam rentang 90% - 110 % dan harga RSD yang diperoleh $\leq 6\%$. Hal itu menunjukkan parasetamol sudah terdistribusi merata pada tablet dan telah memenuhi persyaratan farmakope.

Berdasarkan analisis statistik menggunakan SPSS 12.0 dengan metode anava CRD pada derajat kepercayaan 95% dapat diketahui bahwa terdapat

perbedaan bermakna antara formula pada kekerasan tablet dan waktu disintegrasi tablet.

Kesimpulan dari penelitian yang telah dilakukan diperoleh hasil optimum dari penambahan Primogel sebagai disintegran pada formulasi ODT Parasetamol dengan metode granulasi basah pada kadar 2%

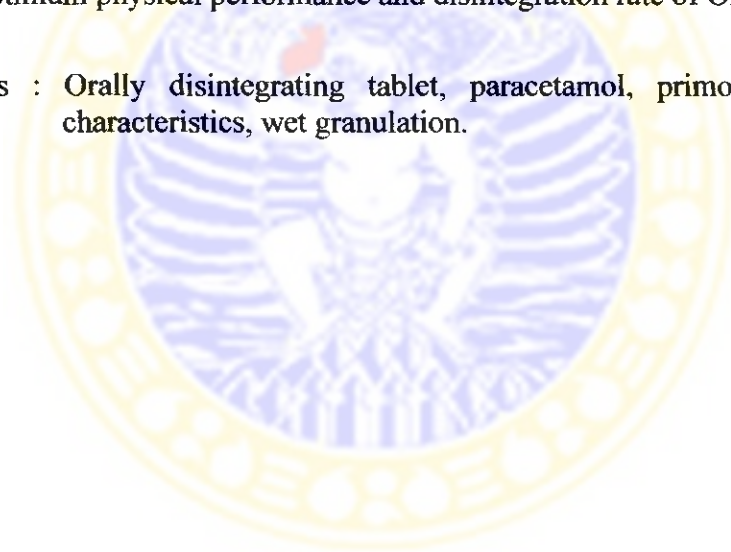


ABSTRACT

THE EFFECT OF PRIMOGEL CONCENTRATION AS TABLET OF PHYSICAL PERFORMANCE ORALLY DISINTEGRATING TABLET PARACETAMOL (Wet Granulation Method)

The aims of this research was to determine the effect of Primogel concentration as tablet disintegrant on physical performance of paracetamol orally disintegrating tablet (ODT). The ODT were prepared by wet granulation method using four different concentration of Primogel 2%, 4%, 6%, and 8%. Fines, moisture content, flowability, angle of repose, and homogeneity the granules were evaluated. A hydraulic press was used with a pressure of 1 ton for 3 seconds. The diameter of the die was 13 mm. The tablet were subjected to thickness, hardness, friability, disintegrating time, and drug contain. All tablet formulation showed satisfactory mechanical properties except formulation without Primogel as disintegrant. The disintegration rate of the ODT was significantly enhanced by the increasing of Primogel concentration. The result suggested that formula with 2% provides optimum physical performance and disintegration rate of ODT.

Key words : Orally disintegrating tablet, paracetamol, primogel, physical characteristics, wet granulation.



DAFTAR ISI

	Halaman
LEMBAR PENGESAHAN	ii
KATA PENGANTAR	iii
RINGKASAN	v
ABSTRACT	vii
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
DAFTAR LAMPIRAN	xiii
BAB I PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Tujuan Penelitian.....	3
1.4 Hipotesis.....	4
1.5 Manfaat.....	4
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tinjauan Tentang <i>Orally Disintegrating Tablet</i>	5
2.2 Tinjauan Tentang Disintegran Tablet.....	7
2.3 Tinjauan Tentang Granulasi dan Karakteristik Granul	8
2.3.1 Granulasi	8
2.3.2 Granulasi Basah.....	9
2.3.3 Karakteristik Granul	10
2.4 Tinjauan Tentang Mutu Fisik Tablet.....	11
2.4.1 Keseragaman Ukuran Tablet	11
2.4.2 Kekerasan Tablet	11
2.4.3 Kerapuhan Tablet	12
2.4.4 Waktu Hancur Tablet	12
2.5 Tinjauan Tentang Bahan Penelitian	12
2.5.1 Parasetamol	12
2.5.2 Manitol	14

	2.5.3 Avicel	14
	2.5.4 Gelatin	15
	2.5.5 Primogel	16
	2.5.6 Magnesium Stearat	17
BAB III	KERANGKA KONSEPTUAL	18
BAB IV	BAHAN, ALAT, DAN METODE PENELITIAN	
	4.1 Bahan	21
	4.2 Alat	21
	4.3 Metode Penelitian	21
	4.3.1 Perencanaan Penelitian	21
	4.3.2 Pemeriksaan Kualitatif Bahan Baku	23
	4.3.3 Rancangan Formula	26
	4.3.4 Pembuatan Tablet	27
	4.3.5 Pemeriksaan Mutu Fisik Granul	27
	4.3.6 Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet	30
	4.3.7 Analisis Data	32
BAB V	HASIL PENELITIAN	
	5.1 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian	34
	5.2 Hasil Pemeriksaan Karakteristik Granul	38
	5.2.1 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul	38
	5.2.2 Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Parasetamol Dalam Granul	38
	5.3 Hasil Pemeriksaan Karakteristik Tablet	39
	5.3.1 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet	39
	5.3.2 Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Parasetamol Dalam Tablet	42
	5.4 Analisis Statistik	43
	5.4.1 Analisis Statistik Kekerasan Tablet	43
	5.4.2 Analisis Statistik Kerapuhan Tablet	43
	5.4.3 Analisis Statistik Waktu Hancur Tablet	44
BAB VI	PEMBAHASAN	45

BAB VII KESIMPULAN DAN SARAN

7.1	Kesimpulan.....	50
7.2	Saran.....	50
DAFTAR PUSTAKA		51
LAMPIRAN		54

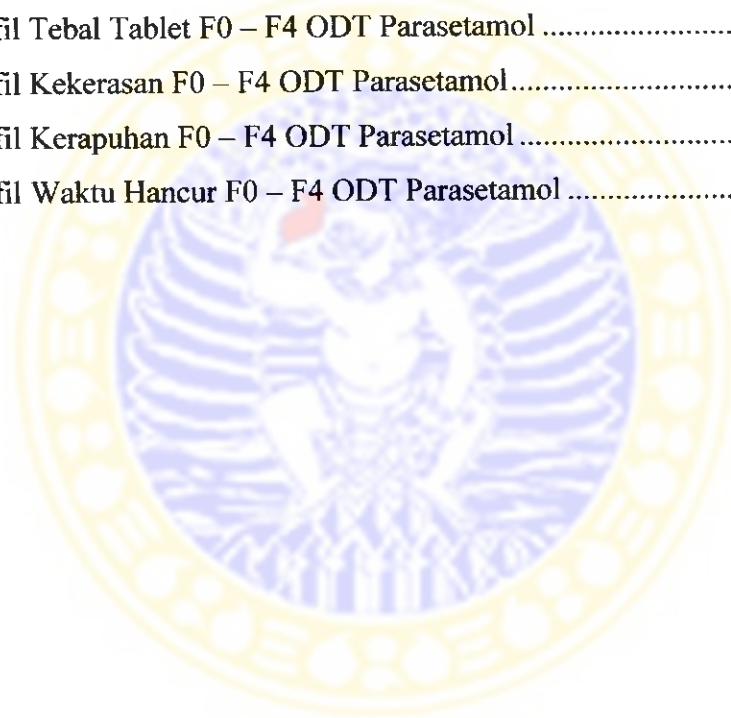


DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
IV.1 Rancangan Formulasi ODT Parasetamol	26
IV.2 Anava CRD	33
V.1 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Parasetamol	34
V.2 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Manitol	35
V.3 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Avicel	35
V.4 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Gelatin	36
V.5 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Primogel	36
V.6 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Magnesium Stearat.....	37
V.7 Hasil Pemeriksaan Karakteristik Granul	38
V.8 Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Granul Parasetamol.....	39
V.9 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet	40
V.10 Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Tablet Parasetamol.....	42
V.11 Perbandingan Hasil Uji HSD Kekerasan ODT Parasetamol.....	43
V.12 Perbandingan Hasil Uji HSD Waktu Hancur ODT Parasetamol	44

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
2.1 Rumus Struktur Molekul Parasetamol	12
2.2 Rumus Struktur Molekul Manitol	14
2.3 Rumus Struktur Molekul Avicel	14
2.4 Rumus Struktur Molekul Primogel	16
2.5 Rumus Struktur Magnesium stearat	17
3.1 Bagan Kerangka Konseptual	20
4.1 Bagan Perencanaan Penelitian.....	22
5.1 Profil Tebal Tablet F0 – F4 ODT Parasetamol	40
5.2 Profil Kekerasan F0 – F4 ODT Parasetamol.....	41
5.3 Profil Kerapuhan F0 – F4 ODT Parasetamol	41
5.4 Profil Waktu Hancur F0 – F4 ODT Parasetamol	42



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1 Spektrum Inframerah.....	54
2 Panjang Gelombang Maksimum	58
3 Persamaan Kurva Baku Parasetamol.....	59
4 Hasil Pemeriksaan Bahan Tambahan	60
5 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul	61
6 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Orally Disintegrating Tablet Parasetamol....	64
7 Data Hasil Pengolahan Statistik Dengan SPSS 12.0.....	67
8 Tabel F.....	73
9 Tabel q.....	74
10 Tabel r	75
11 Sertifikat Analisis Parasetamol	76
12 Sertifikat Analisis Manitol	77
13 Sertifikat Analisis Primogel	79
14 Sertifikat Analisis Magnesium Stearat	80

BAB I

PENDAHULUAN

1.1. Latar Belakang

Tablet merupakan sediaan padat yang mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi. Bahan – bahan tambahan yang mungkin ada dalam formulasi tablet antara lain adalah bahan pengisi (untuk meningkatkan massa tablet sehingga formula dapat dikompresi), bahan pengikat (untuk meningkatkan kohevisitas serbuk dalam membentuk granul sehingga dapat membentuk massa yang kompak pada saat akan dikompresi), disintegran (memudahkan hancurnya tablet setelah kontak dengan cairan tubuh), dan lubrikan (untuk mengurangi friksi antara granul dengan dinding die pada saat kompresi). Untuk memperbesar aseptabilitas pasien, dapat ditambahkan bahan pewarna , flavor, dan sweetener (DepKes RI, 1995).

Sediaan tablet mempunyai banyak keuntungan dibandingkan dengan bentuk sediaan lain, diantaranya yaitu lebih stabil, ketepatan dalam pembagian dosis zat aktif, mempunyai bentuk yang kompak dan ringan, sehingga memudahkan pengemasan, penyimpanan dan pengangkutannya serta dapat diproduksi secara besar – besaran (Siregar, 1992). Akan tetapi tablet juga memiliki kerugian yaitu bagi pasien pediatrik dan geriatrik serta pada pasien dengan keadaan tertentu sangat tidak praktis penggunaannya dan menyusahkan (Bogner, 2002).

Seiring dengan perkembangan teknologi maka permasalahan penggunaannya tersebut dapat diatasi dengan cara mengembangkan pembuatan sediaan tablet yang secara cepat terdisintegrasi. Pengembangan sediaan itu adalah *Orally Disintegrating Tablet (ODT)*, yaitu tablet yang penggunaannya diletakkan didalam rongga mulut dan akan hancur dengan cepat sebelum ditelan dalam waktu kurang dari 1 menit. Tablet ini cepat terdisintegrasi dalam mulut tanpa membutuhkan air minum, mempunyai rasa yang enak dan meninggalkan sedikit residu atau tidak ada residu sama sekali dimulut (Chang, 2000; Klancke, 2003).

Keuntungan yang dimiliki *Orally Disintegrating Tablet* yaitu dapat digunakan untuk pasien yang sukar menelan obat terutama anak – anak dan orang tua serta dapat digunakan untuk pasien *persistent nausea* yang sedang dalam perjalanan dan kondisi tidak adanya air minum.

Pembuatan ODT dapat dilakukan dengan berbagai cara diantaranya adalah *moulding, freeze drying, spray drying, cetak langsung* dan sublimasi. Penggunaan metode – metode tersebut selain cetak langsung memiliki beberapa kerugian, yaitu : memerlukan biaya tinggi untuk peralatan, bahan – bahan tambahan, dan proses produksi, jumlah produk yang dihasilkan terbatas dalam satu kali produksi, ketahanan fisik yang kurang baik (Chang, 2000; Dobetti, 2001). Sedangkan kelemahan metode cetak langsung adalah biaya produksi relatif tinggi karena harga bahan tambahan untuk cetak langsung relatif lebih mahal daripada bahan tambahan tablet konvensional. Untuk mengatasi masalah tersebut, dikembangkan pembuatan ODT dengan metode granulasi basah. Metode granulasi basah memiliki banyak keuntungan diantaranya biaya produksi lebih murah, proses sederhana sama seperti tablet konvensional, memberikan kekuatan mekanik yang cukup dan dapat dikemas multi tablet dalam botol (Akina, 2005). Oleh karena itu dalam penelitian ini dipilih metode granulasi basah untuk pembuatan *Orally Disintegrating Tablet*.

Untuk dapat menghasilkan sediaan *Orally Disintegrating Tablet* bermutu dan berkualitas tinggi harus memiliki stabilitas yang tinggi. Stabilitas itu menyangkut stabilitas kimia dan fisika. Stabilitas ini dikontrol mulai dari proses pembuatan sampai digunakan konsumen.

Agar ODT dapat terdisintegrasikan dengan cepat dirongga mulut maka diperlukan bahan disintegan yang dikenal sebagai “super disintegan”. Yang termasuk kelompok “super disintegan” adalah *croscarmellose, crospovidon dan sodium starch glycolate* (Primogel). Super disintegan memiliki banyak keuntungan diantaranya dalam konsentrasi relatif rendah sudah dapat memecah tablet (Lachman, 1982; Rudnic, 1995). Primogel juga memiliki keuntungan lain yaitu tidak toksik dan tidak mengiritasi, efisiensi

kerjanya tidak terpengaruh adanya bahan – bahan tambahan lainnya seperti lubrikan (Rowe, 2004).

Pada banyak kasus, bahan disintegran mempunyai peranan utama dalam proses disintegrasi dari sediaan ODT yang dibuat. Pemilihan jenis dan jumlah bahan disintegran yang sesuai untuk menentukan kecepatan disintegrasi tablet. (Dobetti, 2001).

Primogel digunakan secara luas sebagai disintegran dalam formulasi sediaan tablet dengan menggunakan metode cetak langsung dan granulasi basah. Primogel pada umumnya digunakan pada konsentrasi 2 – 8 %, dengan konsentrasi optimum 4% (Rowe, 2003).

Bahan aktif yang digunakan dalam penelitian ini adalah Parasetamol. Parasetamol merupakan suatu senyawa yang memiliki aktivitas analgesik dan antipiretik. Obat ini berguna untuk nyeri ringan sampai sedang seperti sakit kepala, nyeri pasca persalinan, mialgia (Katzung, 2001). Parasetamol diinginkan dapat memberikan efek terapi yang cepat setelah digunakan oleh pasien.

Berdasarkan data tersebut diatas, dilakukan penelitian pengaruh kadar Primogel terhadap mutu fisik *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol yang dibuat dengan metode granulasi basah.

1.2. Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh penambahan disintegran Primogel dengan kadar 2%, 4%, 6% dan 8% terhadap mutu fisik *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol yang dibuat dengan metode granulasi basah?
2. Pada kadar berapakah penambahan tersebut dapat menghasilkan mutu fisik *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol yang optimal?

1.3. Tujuan Penelitian

Tujuan penelitian ini adalah

1. Untuk mengetahui pengaruh penambahan disintegran Primogel terhadap mutu fisik ODT Parasetamol.

2. Untuk menentukan kadar disintegran Primogel yang optimal pada ODT Parasetamol.

1.4. Hipotesis Penelitian

Peningkatan kadar disintegran Primogel pada ODT Parasetamol akan menyebabkan perbedaan mutu fisik *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol.

1.5. Manfaat Penelitian

Dapat mengetahui kadar optimal penambahan disintegran Primogel sehingga didapatkan mutu fisik yang memenuhi syarat ODT Parasetamol.



BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1. Tinjauan Tentang *Orally Disintegrating Tablet*

Orally Disintegrating Tablet (ODT) adalah tablet yang penggunaannya diletakkan didalam rongga mulut dan akan hancur dengan cepat (bahkan beberapa detik) di dalam saliva tanpa membutuhkan air sebelum ditelan (Chang, 2000; Bogner, 2002).

Orally Disintegrating Tablet ditujukan terutama untuk pasien pediatrik dan geriatrik. Hal ini disebabkan karena kesulitan menelan tablet dan tangan gemetar. ODT juga dapat ditujukan untuk pasien gangguan jiwa, serangan alergi dengan tiba – tiba atau batuk dan keadaan tidak adanya air. Obat dengan rentang terapi yang lebar, misalnya neuroleptik, obat kardiovaskular, analgesik, antihistamin dan obat disfungsi ereksi dapat dipertimbangkan formulasi dengan cara *Orally Disintegrating Tablet* (Chang, 2000; Chue, 2004).

Beberapa persyaratan untuk sediaan ODT antara lain : memiliki rasa yang enak dan menyenangkan dalam mulut untuk aseptabilitas penggunaan oleh pasien, sediaan juga harus dapat terlarut atau hancur hanya dalam waktu beberapa detik, dan setelah ditelan diharapkan sediaan tidak meninggalkan sisa dimulut. Rasa enak pada sediaan mungkin disebabkan oleh rasa bahan aktif, sehingga bahan yang akan digunakan harus kompatibel dengan bahan yang dapat menutupi rasa yang tidak enak tersebut. Selain itu, selama penyimpanan dan pendistribusian sediaan harus tidak mudah rusak ataupun hancur dan sensitif terhadap perubahan kondisi lingkungan, misalnya kelembaban dan suhu (Kuchekar *et all*, 2003).

Formulasi ODT memiliki keuntungan utama antara lain : mempermudah penggunaan bagi pasien yang kesulitan menelan tablet pada pasien pediatrik, geriatrik dan psikiatrik; tidak membutuhkan air untuk menelan sehingga penggunaan menjadi lebih mudah; disolusi yang cepat dari obat dan absorpsi menghasilkan mula kerja yang cepat; absorpsi pre-gastrik dapat meningkatkan bioavailabilitas dengan mengurangi dosis sehingga mengurangi efek yang tidak diinginkan (Kuchekar, 2003).

Ada beberapa metode yang dapat digunakan untuk pembuatan sediaan ODT, yaitu :

1. *Moulding*

Tablet mould adalah tablet yang dibuat dari bahan – bahan yang larut dengan cara membasahi serbuk dengan suatu pembasah, biasanya menggunakan air atau etanol, untuk membentuk massa basah kemudian mengkompresinya. Sebenarnya bentuk *mould* ini bisa secara langsung dibentuk dari matriks yang melarut, yaitu dengan melarutkan bahan obat ke dalam matriks atau mendispersikannya atau dengan menguapkan pelarut dari larutan obat atau suspensinya pada tekanan biasa (Chang, 2000; Kuchekar *et all*, 2003).

2. Cetak Langsung

Cetak langsung merupakan metode yang paling mudah untuk membuat tablet, bahkan ODT. Kelemahan utama metode ini adalah biaya produksi relative tinggi karena harga bahan tambahan untuk cetak langsung relatif mahal. Selain itu, untuk bahan yang voluminous, kompaktilitas jelek dan sifat alir yang buruk sulit dilakukan dengan metode cetak langsung (Banker, 1989; Chang, 2000).

3. Sublimasi

Tablet kompresi yang mengandung bahan – bahan tambahan dengan kelarutan tinggi dalam air, justru tidak dapat larut dengan cepat dalam air. Hal ini disebabkan oleh rendahnya porositas dari tablet kompresi yang kemudian menghalangi penetrasi air ke dalam matriks. Kemudian ditemukan cara untuk membentuk tablet porous yang dapat melarut dengan cepat dan memiliki kekuatan mekanik yang baik. Bahan – bahan padat inert yang mudah menguap misalnya urea, kamfer, asam benzoat, naftalen ditambahkan ke dalam bahan – bahan komponen tablet yang lain, kemudian dikompresi menjadi tablet. Bahan – bahan yang mudah menguap tadi kemudian hilang melalui proses sublimasi, sehingga membentuk struktur yang porous (Chang, 2000; Kuchekar *et all*, 2003).

4. *Freeze Drying*

Freeze drying atau disebut juga metode liofilisasi adalah proses dimana air disublimasikan dari produk setelah pembekuan. Liofilisasi dapat digunakan untuk membentuk struktur yang porous yang biasanya melarut dengan cepat. Keuntungan utama dari proses freeze drying adalah menghindari kerusakan komponen –

komponen yang tidak tahan pemanasan dan mengurangi masalah stabilitas karena penyimpanan dalam keadaan kering. Selain itu dapat menghasilkan disolusi obat yang lebih cepat. Kerugian proses ini adalah ketahanan fisik yang rendah dari sediaan akhir sehingga menimbulkan kesulitan dalam pengemasan, biaya produksi yang tinggi dan hanya dapat digunakan untuk obat – obat dengan dosis rendah (Dobetti, 2001).

5. *Spray Drying*

Dengan cara spray drying dapat dibuat serbuk yang sangat porous melalui penguapan pelarut dalam waktu yang singkat. Tablet yang dicetak dari serbuk spray drying terdisintegrasikan dalam waktu dua puluh detik jika dicelupkan ke dalam media air (Chang, 2000).

2.2. Tinjauan Tentang Disintegran Tablet

Disintegran adalah bahan atau campuran yang ditambahkan dalam formula tablet untuk memfasilitasi tablet pecah atau hancur setelah penggunaannya (Gennaro, 1995).

Fungsi utama disintegran adalah untuk mengimbangi (menentang) efisiensi dari bahan pengikat tablet dan kekuatan fisik tablet. Adanya disintegran dalam tablet mempengaruhi waktu hancur tablet secara bermakna (Rudnic, 1995)

Mekanisme kerja disintegran yang biasa digunakan dalam formulasi tablet:

1. Disintegran yang mengandung gas, biasanya dicampur saat akan dicetak. Hancurnya tablet dalam saluran cerna berdasar pembentukan gas dengan adanya kelembaban. Contoh : Natrium hidrogen karbonat.
2. Disintegran yang meningkatkan kapilaritas, mengabsorpsi kelembaban dan mengembang dalam air. Contoh : pati, CMC-Na.
3. Disintegran yang meningkatkan daya pembasahan tablet (hidrofilisasi) terutama digunakan untuk tablet yang mengandung zat-zat lipofil. Yang termasuk jenis ini adalah : zat-zat aktif permukaan. Contoh : Natrium lauril sulfat, Tri etanol aminoleat.
4. Disintegran enzim, disesuaikan dengan bahan pengikat yang digunakan. Misalnya bahan pengikatnya pati maka disintegran yang digunakan adalah

amilase yang diharapkan cukup untuk menyebabkan hancurnya tablet karena penguraian oleh enzim.

5. Disintegran dengan sistem pelelehan, memiliki titik leleh pada suhu rendah sehingga pada suhu tubuh akan mencair dan komposisi tablet yang lain akan terdispersi.

(Marshall, 1979 dan Voight, 1984).

Ketepatan dalam pemilihan disintegran sangat diperlukan untuk menjamin kesempurnaan hancurnya tablet dalam saluran cerna karena disintegran menentukan kecepatan obat menimbulkan efek dalam tubuh secara tidak langsung (Ispcorp, 2004).

Agar ODT dapat terdisintegrasikan dengan cepat dirongga mulut maka diperlukan bahan disintegran yang dikenal sebagai “super disintegran”. Yang termasuk kelompok “super disintegran” adalah croscarmellose, crospovidon dan sodium starch glycolate (Primogel). Super disintegran memiliki banyak keuntungan diantaranya dalam konsentrasi relatif rendah sudah dapat memecah tablet (Lachman, 1982; Rudnic, 1995).

2.3. Tinjauan Tentang Granulasi dan Karakteristik Granul

2.3.1. Granulasi

Granulasi adalah suatu proses pembesaran ukuran partikel dimana partikel – partikel kecil bergabung membentuk massa yang lebih besar. Dalam proses pembuatan sediaan menggunakan metode granulasi kering dan granulasi basah, kemudian granul ini dicetak menjadi tablet (Sheth *et al*, 1980).

Proses granulasi bertujuan untuk meningkatkan bobot jenis secara keseluruhan agar diperoleh campuran yang homogen, memudahkan kompresi serbuk atau campuran serbuk, menaikkan sifat kohesivitas selama dan sesudah kompresi, memperbaiki keseragaman distribusi bahan berkhasiat dan menaikkan homogenitas obat dengan dosis kecil (Parrot, 1971).

Metode granulasi ini memiliki dua cara pembuatan yaitu granulasi basah dan granulasi kering. Pemilihan cara pembuatan didasarkan pada sifat fisika kimia bahan aktif, dosis, sifat kompresibilitas bahan aktif dan kemudahan pabrikasi (Bandelin, 1982)

2.3.2. Granulasi Basah

Pada pembuatan tablet dengan cara granulasi basah ada dua cara pencampuran atau penambahan bahan pengikat yaitu bahan pengikat yang sudah terbentuk larutan dicampur dengan campuran obat dan bahan pengisi kemudian dibuat massa granul atau bahan pengikat dicampur dengan serbuk campuran obat dengan bahan pengisi terlebih dahulu baru kemudian dibuat massa granul (Voight, 1984).

Keuntungan metode granulasi basah yang dapat dijadikan alasan sehingga metode ini digunakan dalam proses produksi antara lain : dapat meningkatkan kohesivitas dan kompresibilitas serbuk dikarenakan penambahan bahan pengikat yang melapisi partikel serbuk sehingga saling mengikat membentuk aglomerat yang disebut granul; zat aktif yang mempunyai kompresibilitas rendah tetapi dosis besar sebaiknya dibuat dengan metode granulasi basah untuk memperoleh aliran yang baik dan sifat kohesi yang cukup; zat aktif yang larut dalam air dan dosis yang digunakan kecil maka distribusi dan keseragaman zat aktif menjadi lebih baik jika dicampur dengan bahan pengikat. Metode granulasi basah juga dapat mencegah segregasi komponen penyusun tablet yang telah homogen selama pencampuran (Sheth *et al*, 1980).

Tahapan pembuatan sediaan tablet dengan menggunakan metode granulasi basah yaitu :

1. Menghaluskan bahan aktif dan bahan tambahan
2. Mencampur serbuk bahan – bahan
3. Membuat larutan bahan pengikat
4. Granulasi, yaitu dengan cara mencampur serbuk bahan – bahan dengan larutan bahan pengikat sampai terbentuk massa granul
5. Mengayak massa granul basah dengan pengayak ukuran tertentu (biasanya 6 – 12 mesh)
6. Mengeringkan granul yang basah
7. Mengayak granul kering dengan pengayak ukuran tertentu (biasanya 14 – 20 mesh)
8. Granul yang terbentuk dicampur dengan lubrikan dan disintegran (sebagai fase eksternal)

9. Granul dicetak menjadi tablet

(Sheth *et al*, 1980).

Pengeringan granul pada granulasi basah umumnya dilakukan pada suhu 40-60 °C dengan waktu pengeringan 6-18 jam (Parrot, 1971).

2.3.3. Karakteristik Granul

Granul yang dihasilkan dari proses granulasi harus memenuhi dua kriteria yaitu mempunyai kemampuan untuk dicetak menjadi tablet dan daya alir yang baik (Parrot, 1971).

2.3.3.1. Kemampuan Alir Granul Dan Sudut Diam

Kemampuan alir granul adalah kemampuan granul untuk memasuki ruang matriks tablet dalam mesin tablet secara merata berdasarkan gaya gravitasi. Granul yang akan dicetak harus dapat mengalir dengan teratur dan mudah ke dalam ruang cetak tablet. Keteraturan dan keseragaman aliran diperlukan untuk menghasilkan tablet dengan bobot yang seragam. Untuk itu dilakukan pengukuran kecepatan aliran dan sudut diam granul (Carstensen, *et al* 1977). Sudut diam kurang dari 25⁰ akan memberikan sifat alir yang sangat baik (Wells, 1988)

2.3.3.2. Jumlah Fines

Penentuan distribusi ukuran partikel dimaksudkan untuk mengetahui jumlah dan ukuran granul yang terbentuk pada proses granulasi. Selain itu dengan mengetahui distribusi ukuran partikel ini dapat diketahui berapa jumlah fines dalam granul tersebut. Jumlah fines yang cukup besar tidak diinginkan karena dapat menimbulkan permasalahan pada saat pencetakan tablet, yaitu terjadinya *capping* dan *lamination* (Fonner, *et al* 1990). Sedangkan persyaratan jumlah *fines* dalam granul tidak boleh lebih dari 20% (Bandelin, 1982).

2.3.3.3. Moisture Content (Kandungan Lengas)

Moisture content adalah prosen kandungan lengas dihitung dari bobot kering basis (Liebermann, 1986).

$$\% \text{ MC} = \frac{\text{bobot air dalam sampel}}{\text{bobot sampel kering}} \times 100\%$$

Kandungan lengas yang terlalu rendah meningkatkan kemungkinan *capping*, sedangkan kandungan lengas yang terlalu tinggi meningkatkan kemungkinan terjadinya *picking* pada sediaan.

2.4. Tinjauan Tentang Mutu Fisik Tablet

Untuk dapat menghasilkan sediaan tablet bermutu dan berkualitas tinggi harus memiliki stabilitas yang tinggi. Stabilitas itu menyangkut stabilitas kimia dan fisika. Stabilitas ini dikontrol mulai dari proses pembuatan sampai digunakan konsumen.

2.4.1. Keseragaman Ukuran Tablet

Untuk mendapatkan ketebalan tablet yang diinginkan harus diperhitungkan volume bahan yang diisikan ke dalam cetakan, garis tengah cetakan, dan besarnya tekanan yang dipakai punch untuk menekan bahan menjadi tablet. Untuk mendapatkan tablet dengan ketebalan yang seragam selama produksi dan diantara produksi untuk formula yang sama, maka harus dilakukan pengawasan supaya volume bahan yang diisikan dan tekanan yang diberikan tetap sama (Ansel, 1989).

2.4.2. Kekerasan Tablet

Kekerasan tablet adalah gaya yang dibutuhkan untuk memecahkan tablet diukur dalam satuan kilogram gaya. Kekerasan tablet merupakan salah satu faktor yang menentukan stabilitas mekanis tablet selama proses produksi hingga saat digunakan oleh pasien (Gunsel, 1976).

Kekerasan tablet berbeda – beda tergantung pada besarnya tekanan mesin pada waktu pembuatan tablet, macam dan jumlah bahan pengikat yang dipakai, sifat dari bahan – bahan yang dibuat tablet, cara granulasi, jumlah serbuk (“fines”), bentuk, ukuran serta bobot dari tablet. Tablet harus cukup keras selama pengangkutan, penyimpanan dan sampai pada saat digunakan, tidak boleh retak atau pecah karena akan mengurangi bobot tablet, tetapi juga tidak boleh terlalu keras karena akan mempengaruhi pelepasan obat dalam tubuh (Banker, 1989). Persyaratan kekerasan untuk *Orally Disintegrating Tablet* adalah 0,1 – 3 kP (Izza, 2004).

2.4.3. Kerapuhan Tablet

Kerapuhan tablet adalah ketahanan suatu tablet terhadap guncangan selama proses pengangkutan dan penyimpanan. Bila tablet mudah rapuh, maka kualitas tablet berkurang. Kerapuhan tablet dinyatakan dalam persen. Tablet konvensional yang dianggap baik bila memiliki kerapuhan 0,5 – 1 % (Banker, 1989). Sediaan ODT dianggap baik bila kerapuhannya kurang dari 1% (Izza, 2004).

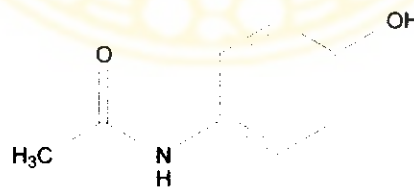
2.4.4. Waktu Hancur Tablet

Tablet harus melalui proses hancur menjadi granul, kemudian menjadi partikel, pelarutan dan partikel, selanjutnya absorpsi terlebih dahulu sebelum memberikan efek terapi (Gunsel, 1976).

Faktor – faktor yang mempengaruhi waktu hancur tablet antara lain kekerasan tablet, semakin keras tablet semakin lama waktu hancurnya; kemampatan tablet, semakin mampat tablet maka daya mengembang dari disintegran semakin kecil maka semakin lama waktu hancurnya; tebal tablet, semakin tebal tablet, waktu hancurnya semakin lama; sifat bahan – bahan yang dikompresi, bahan hidrofob akan memperlama waktu hancur tablet; sifat fisika kimia bahan obat dan bahan pembawa; porositas tablet (Gunsel, 1976). Waktu hancur sediaan *Orally Disintegrating Tablet* yang baik < 1 menit (Klancke, 2003).

2.5. Tinjauan Tentang Bahan Penelitian

2.5.1. Parasetamol



Gambar 2.1 Rumus struktur molekul parasetamol

Nama lain dari parasetamol adalah asetaminofen, paracetamol, acetamide, N-(4 Hydroxyphenyl), N-asetil-4 aminofenol dengan rumus molekul $C_8H_9NO_2$ dan berat molekul 151,16. Mempunyai titik lebur 168-172 °C. Parasetamol larut dalam 70 bagian air, dalam 20 bagian air panas, dalam 7 sampai 10 bagian alkohol, dalam 13 bagian aseton, dalam 40 bagian gliserol dan

dalam 9 bagian propilenglikol. Sangat mudah larut dalam kloroform. Praktis tidak larut dalam eter serta larut dalam larutan alkali hidroksida.

Parasetamol merupakan metabolit fenasetin yang memiliki efek antipiretik dan analgesik. Efek anti-inflamasi parasetamol sangat lemah karena parasetamol merupakan penghambat biosintesis prostaglandin yang lemah. Parasetamol juga memperlihatkan sedikit efek pada jantung dan sistem pernafasan (Ganiswarna, 1995).

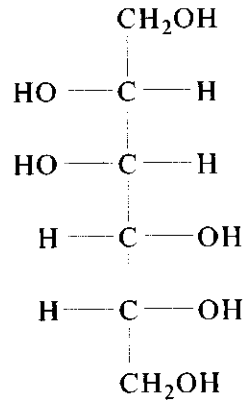
Parasetamol sebagai antipiretik bekerja langsung pada hipotalamus untuk menghilangkan panas sebagai akibat dari vasodilatasi aliran darah perifer. Sebagai analgesik parasetamol dapat menghilangkan atau mengurangi nyeri ringan hingga sedang. Namun sebaiknya penggunaannya sebagai analgesik tidak terlalu lama karena dapat menimbulkan nefropati analgesik (Ganiswarna, 1995 ; AHFS, 2002)

Dosis ODT parasetamol untuk antipiretik dan analgesik pada anak –anak umur 2-4 tahun: 80 mg; dan pada anak umur 6-11 tahun: 160mg (Caprikornpharma, 2002).

Reaksi alergi parasetamol jarang terjadi. Manifestasinya berupa urtikaria atau gejala yang lebih berat berupa demam dan lesi pada mukosa. Methemoglobinemia dan sulfhemoglobinemia juga jarang terjadi. Akibat dosis toksik yang paling serius adalah nekrosis hati, nekrosis tubuli renalis, serta koma hipoglikemik. Hepatotoksisitas dapat terjadi pada pemberian dosis tunggal 10 – 15g atau 200 – 250 mg/kgBB (Ganiswarna, 1995).

Parasetamol diabsorpsi cepat dan sempurna melalui saluran cerna. Konsentrasi tertinggi dalam plasma dicapai dalam waktu ½ jam dan masa paruh plasma antara 1-3 jam. Obat ini tersebar ke seluruh cairan tubuh. Dalam plasma, 25% parasetamol terikat protein plasma. Sebagai analgesik, parasetamol sebaiknya tidak diberikan terlalu lama karena kemungkinan menimbulkan nefropati analgesik. Penggunaannya untuk meredakan demam tidak seluas penggunaannya sebagai analgesik (Ganiswara, 1995).

2.5.2. Manitol

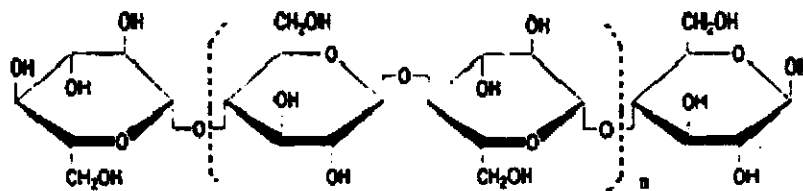


Gambar 2.2 Rumus struktur molekul manitol

Manitol yang disebut juga gula manna, D-Mannit mempunyai rumus molekul $\text{C}_6\text{H}_{14}\text{O}_6$ dengan berat molekul 182,17. Manitol merupakan serbuk hablur atau granul yang mengalir bebas, putih, tidak berbau dan berasa manis. Jarak lebur manitol antara $166^\circ - 168^\circ\text{C}$ dan melunak pada suhu yang lebih rendah. Kelarutan manitol dalam air yaitu 1: 5,5, larut dalam basa, sangat sukar larut dalam etanol dan praktis tidak larut dalam eter (Rowe, 2003).

Manitol telah banyak digunakan dalam formulasi sediaan farmasi dan produk – produk makanan sebagai pemanis, juga sebagai bahan pengisi sediaan tablet dan kapsul. Untuk bahan pengisi tablet umumnya digunakan dalam konsentrasi 10 -90%. Manitol terutama digunakan untuk obat – obat yang peka lembab karena tidak higroskopis. Selain itu, manitol juga digunakan dalam formulasi tablet hisap atau tablet kunyah, sebagai pembawa obat – obat antasida dan multivitamin karena rasanya manis dan memberikan efek dingin dalam mulut (Rowe, 2003)

2.5.3. Avicel



Gambar 2.2 Rumus struktur molekul avicel

Avicel merupakan serbuk kristalin yang tersusun dari partikel porous dengan bentuk fisik berwarna putih, tidak berbau, dan tidak berasa. Avicel disebut juga microcrystalline cellulose dengan rumus molekul $(C_6H_{10}O_5)_{220}$ dan berat molekul 36000. Avicel sangat mudah larut dalam larutan NaOH 5% b/v, terlarut sebagian dalam air, asam lemah, dan sebagian besar pelarut organik. Jarak lebur avicel $260^\circ C - 270^\circ C$ (Kibbe, 2000).

Avicel secara luas digunakan dalam bidang farmasetika terutama sebagai bahan pengisi atau pengikat dalam tablet maupun kapsul dimana avicel digunakan baik granulasi basah atau cetak langsung. Selain sebagai pengisi dan pengikat, avicel juga digunakan sebagai pengikat tablet, lubrican dan disintegran. Kadar avicel sebagai pengisi dan pengikat biasanya 20-90% (Kibbe, 2000).

Secara komersial avicel tersedia dalam ukuran partikel dan tingkat kelembaban yang berbeda – beda yang mempunyai fungsi dan aplikasi yang berbeda – beda pula. Avicel digunakan dalam formula sediaan oral karena pada pemakaian oral tidak diabsorpsi, potensial toksik kecil, dan inert. Pemakaian dalam jumlah besar dapat menyebabkan laksatif (Kibbe, 2000).

Avicel merupakan bahan yang paling kompresibel bila dibandingkan dengan bahan pembawa lainnya serta memiliki potensial pengenceran terbesar. Avicel bersifat unik karena selain dapat menghilangkan kohesi gumpalan, zat ini juga bertindak sebagai zat penghancur karena sifatnya yang mengembang dalam air, dimana dengan sifat tersebut dapat terdegradasi dengan cepat dalam air serta bisa dihasilkan tablet yang memiliki tingkat kekerasan tinggi (Lachman,1986; Rowe,2003). Penambahan 5-10 % avicel sebagai pengikat sering dapat berfungsi memperbaiki karakteristik bahan pengisi lain dalam bentuk peningkatan kompresibilitas (Gunsel, 1976).

2.5.4. Gelatin

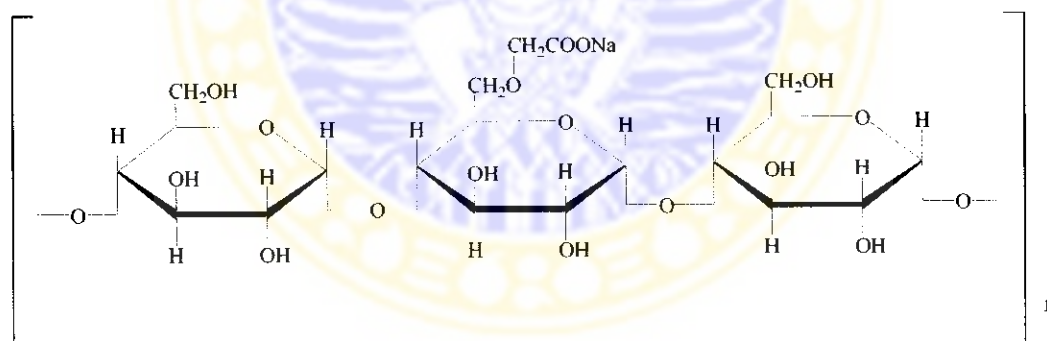
Gelatin memiliki dua bentuk yaitu gelatin tipe A dan gelatin tipe B sebagai hasil pemurnian protein bertingkat dari kollagen hewan. Kollagen yang digunakan adalah kulit, daging atau tulang hewan. Gelatin dapat diperoleh melalui hasil ekstraksi dari bahan – bahan tersebut menggunakan air mendidih, namun prosesnya akan lebih praktis bila jaringan hewan tersebut diberikan perlakuan

awal menggunakan asam atau basa. Gelatin yang diperoleh melalui proses dalam suasana asam adalah gelatin tipe A, sedangkan gelatin yang diperoleh melalui proses dalam suasana basa adalah gelatin tipe B (Rowe, 2003)

Gelatin umumnya digunakan sebagai *coating agent*, pembentuk lapisan film, *gelling agent*, *suspending agent*, bahan pengikat tablet atau sebagai bahan penambah viskositas (Rowe, 2003). Dalam formulasi tablet, gelatin digunakan sebagai bahan pengikat dengan konsentrasi 1 – 4% (Gunsel et al, 1970).

Gelatin berwarna kuning tua sampai kuning muda, kasar, tidak berbau dan tidak berasa, tersedia dalam bentuk lembaran atau granul yang bening atau bahkan berupa serbuk. Kelarutan gelatin dalam aseton, kloroform, etanol, eter dan metanol praktis tidak larut. Larut dalam gliserin, larutan asam maupun basa, walaupun dalam larutan asam atau basa kuat dapat menyebabkan presipitasi. Dalam air, gelatin mengembang dan melunak, serta dapat menyerap air sebanyak 5 – 10 kali beratnya. Gelatin larut dalam air panas, membentuk gel bila didinginkan pada suhu 35 – 40°C (Rowe, 2003).

2.5.5. Primogel



Gambar 2.3 Rumus struktur molekul Primogel

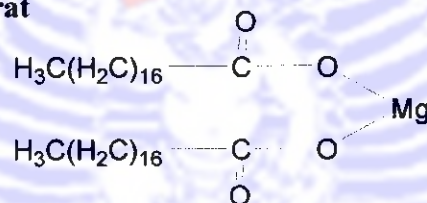
Nama lain dari Primogel yaitu *sodium starch glycolate*. Primogel digunakan secara luas sebagai disintegran dalam formulasi sediaan tablet dengan menggunakan metode cetak langsung dan granulasi basah. Primogel pada umumnya digunakan pada konsentrasi 2 – 8 %, dengan konsentrasi optimum 4% walaupun dalam banyak kasus 2% sudah cukup, namun untuk sediaan ODT dibutuhkan kadar yang lebih besar dari sediaan konvensional (Carter, 2003; Rowe, 2003).

Efektifitas kerja sebagian besar disintegan dipengaruhi oleh adanya bahan tambahan yang hidrofob, seperti lubrikan. Namun, hal tersebut tidak berlaku pada Primogel. Primogel tetap efektif walau tanpa penambahan lubrikan dalam formulasi. Peningkatan tekanan kompresi tablet juga tidak menunjukkan pengaruh terhadap waktu disintegrasi (Rowe, 2003).

Primogel sedikit larut dalam etanol 95% dan praktis tidak larut dalam air. Dalam air, Primogel dapat mengembang sampai 300 kali volumenya. Primogel inkompatibel dengan asam askorbat. Primogel bersifat stabil dan sebaiknya disimpan dalam wadah yang tertutup dengan baik untuk melindunginya dari besarnya variasi kelembaban dan temperatur yang dapat menyebabkan *caking* (Rowe, 2003).

Mekanisme kerja Primogel adalah mengembang menjadi 7 – 12 lipat dalam waktu kurang dari 30 detik (www.pharmpedia.com, 2005).

2.5.6. Magnesium stearat



Gambar 2.4 Rumus struktur molekul Magnesium stearat

Magnesium stearat ($\text{C}_{36}\text{H}_{70}\text{MgO}_4$) dengan berat molekul 591,34 merupakan senyawa magnesium dengan campuran asam-asam organik padat yang diperoleh dari lemak, terutama terdiri dari magnesium stearat dan magnesium palmitat dalam berbagai perbandingan. Mengandung setara dengan tidak kurang dari 6,8% dan tidak lebih dari 8,3 % MgO. Merupakan serbuk halus, putih dan voluminous, bau lemah khas, mudah melekat di kulit, bebas dari butiran. Praktis tidak larut dalam air, dalam etanol (95%), dan dalam eter, sedikit larut dalam benzene panas dan etanol (95%) panas. Magnesium stearat merupakan serbuk yang kohesif dan sukar mengalir. Mempunyai titik lebur $88,5^\circ\text{C}$ (DepKes RI, 1995 ; Rowe, 2003).

Magnesium stearat umumnya digunakan secara luas dalam bidang kosmetik, makanan, dan bidang farmasi. Kegunaan utama dari magnesium stearat adalah sebagai lubrikan dalam pembuatan kapsul dan tablet dengan konsentrasi 0,25 – 5,0% (Rowe, 2003).

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

Kepatuhan pasien dalam menggunakan obat merupakan salah satu kunci keberhasilan pengobatan. Pasien biasanya enggan meminum obat karena berbagai alasan diantaranya susah menelan. Masalah ini sering terjadi pada pasien pediatrik dan geriatrik. Untuk mengatasi permasalahan tersebut maka dikembangkan pembuatan sediaan tablet yang cepat terdisintegrasi yang dinamakan *Orally Disintegrating Tablet*.

Orally Disintegrating Tablet (ODT) adalah tablet yang penggunaannya diletakkan didalam rongga mulut dan akan hancur dengan cepat sebelum ditelan dalam waktu kurang dari 1 menit tanpa membutuhkan air minum. Keuntungan pembuatan sediaan ODT antara lain melarut cepat dalam rongga mulut sehingga mudah untuk ditelan oleh pasien dan tidak membutuhkan air untuk menggunakannya. Selain itu juga dapat mengatasi ketidakpatuhan pasien terhadap penggunaan obat.

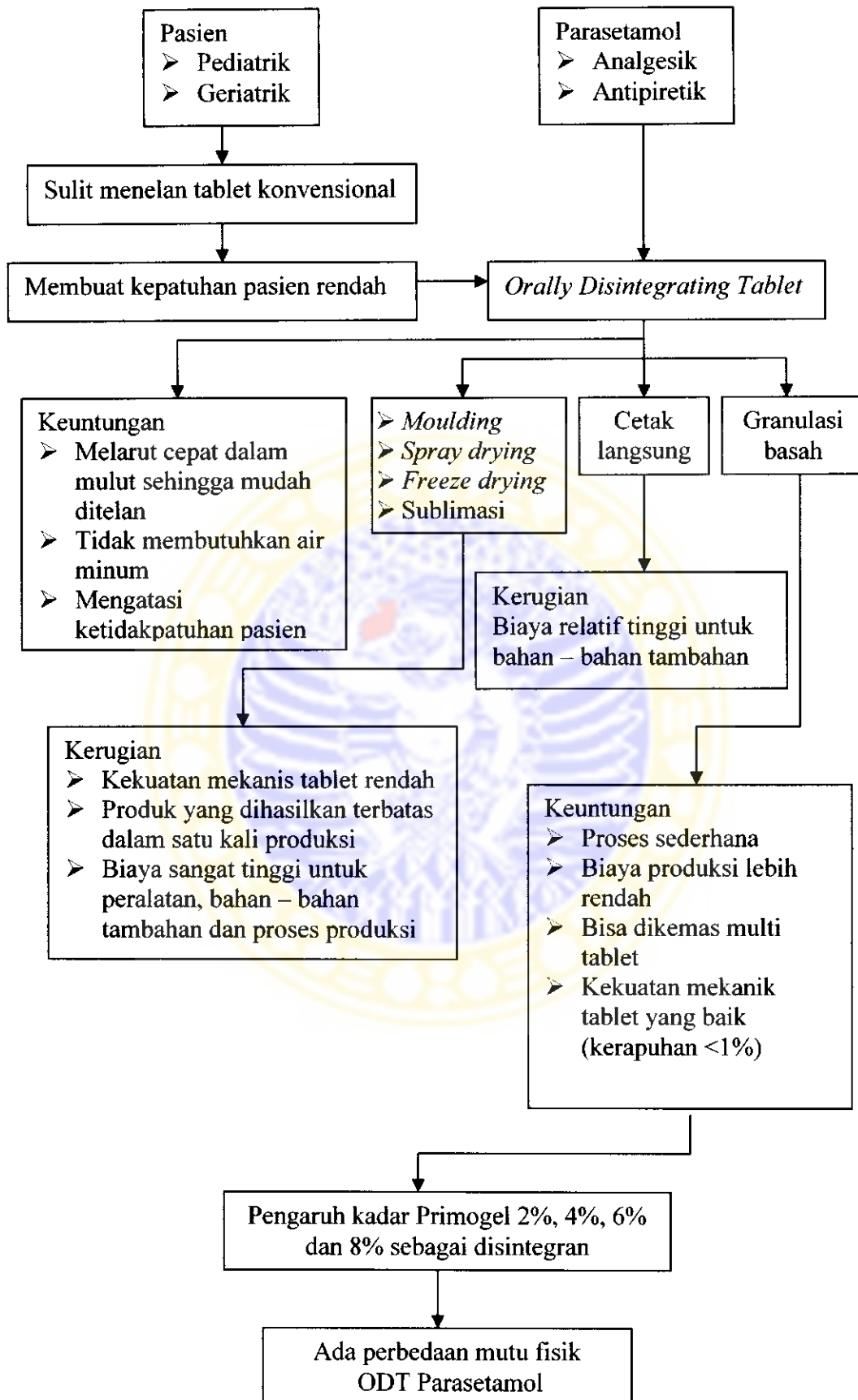
Metode yang biasa digunakan untuk membuat sediaan ODT yaitu *moulding*, *freeze drying*, *spray drying*, cetak langsung, sublimasi. Penggunaan metode–metode tersebut selain cetak langsung memiliki beberapa kerugian antara lain memerlukan biaya tinggi untuk peralatan, bahan – bahan tambahan, dan proses produksi, jumlah produk yang dihasilkan terbatas dalam satu kali produksi serta kekuatan mekanik tablet relatif rendah. Sedangkan kelemahan metode cetak langsung adalah biaya produksi relatif tinggi karena harga bahan tambahan untuk cetak langsung relatif lebih mahal daripada bahan tambahan tablet konvensional. Untuk menutupi kekurangan dari metode – metode tersebut diatas, maka dalam penelitian ini digunakan metode granulasi basah. Metode granulasi basah memiliki beberapa keuntungan yaitu biaya produksi lebih rendah, proses sederhana sama dengan tablet konvensional, memberikan kekuatan mekanik yang cukup baik (kerapuhan <1%) dan dapat dikemas multi tablet dalam botol.

Parasetamol merupakan suatu senyawa yang mempunyai aktivitas analgesik dan antipiretik yang digunakan untuk nyeri ringan hingga sedang seperti sakit

kepala, mialgia, nyeri pasca persalinan. Selain itu parasetamol berguna untuk menurunkan demam. Oleh karena itu, sediaan parasetamol dimodifikasi agar dapat digunakan dengan mudah oleh pasien pediatrik dan geriatrik yang susah menelan.

Untuk membantu disintegrasi ODT dengan cepat diperlukan suatu bahan disintegran. Dalam penelitian ini digunakan Primogel sebagai disintegran dengan kadar 2%, 4%, 6%, dan 8% untuk mengetahui perbedaan mutu fisik ODT Parasetamol karena perbedaan kadar tersebut.





Gambar 3.1 Bagan kerangka konseptual

BAB IV

BAHAN, ALAT DAN METODE PENELITIAN

4.1. Bahan

Bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian ini pharmaceutical grade adalah parasetamol, manitol, avicel PH 101, gelatin, primogel, magnesium stearat dan bahan lain yang biasa digunakan dalam penelitian.

4.2. Alat

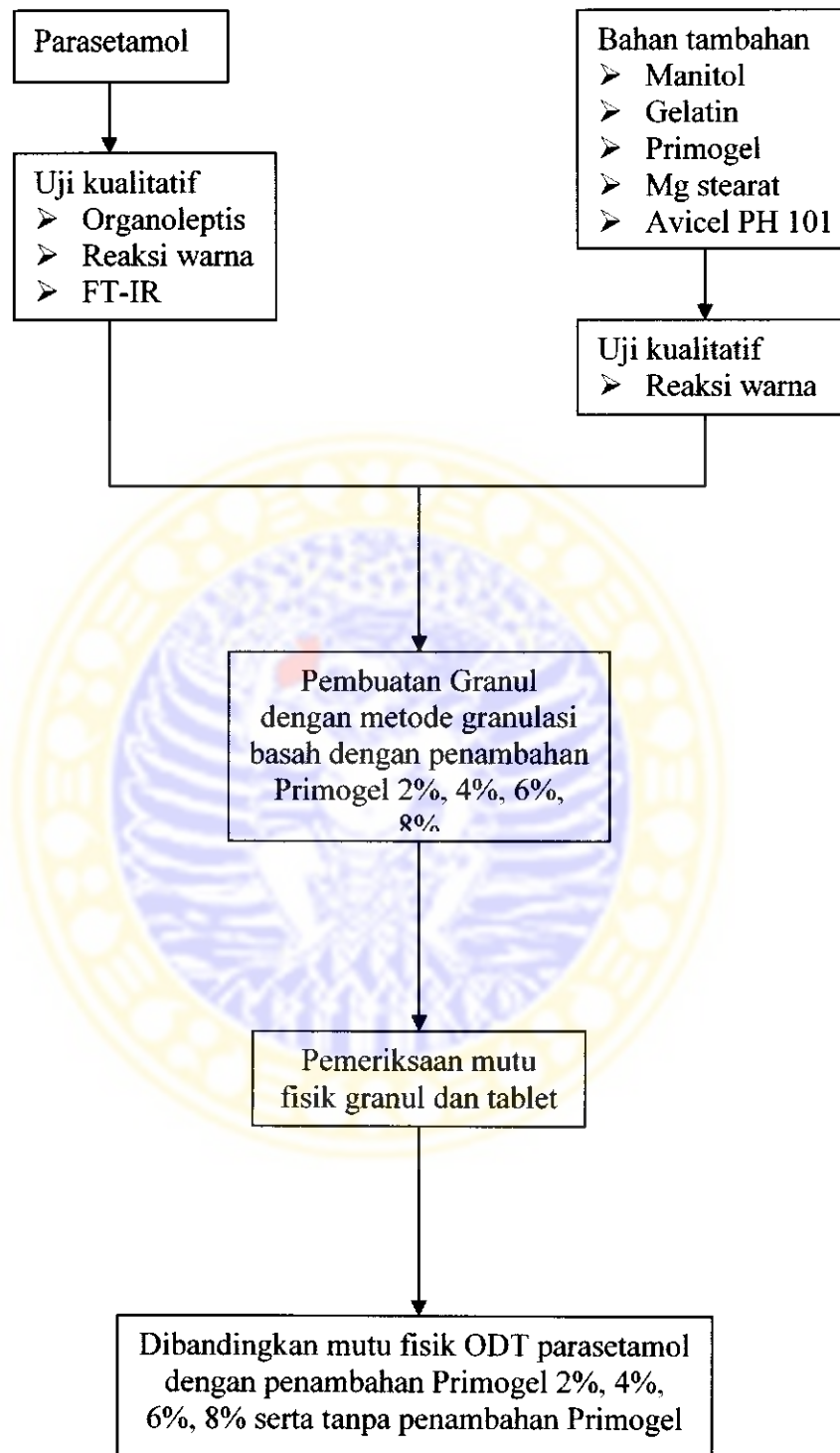
Alat-alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah alat pencetak tablet (penekan hidrolis “Graseby Specac”), Spektrofotometer UV-Vis (carry 50), FT-IR, alat penguji kekerasan tablet (Erweka Hardness Tester TB 220), alat penguji kerapuhan (Erweka Friabilitor Type TAP 31914), alat penguji waktu hancur (Erweka Disintegrator Type ZT 501), alat penguji kadar lengas granul (Ohaus MB 45), neraca analitik, neraca gram, alat pengayak massa basah, alat pengering, alat pencampur (tumbling mixer), spuit injeksi dengan filter holder, kertas saring milipore 0,45µm, stopwatch, jangka sorong, dan seperangkat alat corong untuk uji sifat alir granul.

4.3. Metode Penelitian

4.3.1. Perencanaan penelitian

- Uji identifikasi parasetamol dan bahan tambahan
- Dibuat ODT parasetamol dengan metode granulasi basah dengan penambahan kadar Primogel 2%, 4%, 6%, 8% serta tanpa penambahan Primogel
- Pemeriksaan mutu fisik granul dan tablet

Perencanaan penelitian dapat dilihat pada gambar 4.1



Gambar 4.1 Bagan perencanaan penelitian

4.3.2. Pemeriksaan Kualitatif Bahan Baku

4.3.2.1. Parasetamol

Identifikasi :

- a. Pemeriksaan organoleptis

Bentuk : serbuk hablur

Warna : putih

Rasa : rasa sedikit pahit

Bau : tidak berbau

(Depkes RI,1995)

- b. Reaksi warna

Larutkan 100 mg dalam 10 ml air, kemudian ditambahkan 0,05 ml larutan besi (III) klorida P, akan terjadi warna biru violet. (Depkes RI, 1995).

- c. Pemeriksaan spektrum inframerah dengan menggunakan teknik pelet KBr

1 mg zat digerus dengan 300 mg serbuk KBr kering, kemudian ditekan/dikompresi dengan menggunakan penekan hidrolik yang dilengkapi alat penarik uap air agar diperoleh lempeng tipis yang tembus cahaya. Spektrum inframerah yang diperoleh dari sampel dibandingkan dengan spektrum inframerah dari parasetamol pustaka. (Depkes RI,1995)

4.3.2.2. Manitol

Identifikasi

- a. Pemeriksaan organoleptis

Bentuk : serbuk kristal atau granul

Warna : putih

Rasa : manis

Bau : tidak berbau

(Rowe, 2003)

- b. Pemeriksaan titik lebur dengan *Melting Point Apparatus*
Masukkan sejumlah bahan di pipa kapiler pada alat electrothermal melting temoeratur apparatus Fisher Jones. Amati suhu saat terjadi pelelehan bahan. Titik lebur manitol : $165^{\circ} - 169^{\circ}\text{C}$ (Rowe, 2003)
- c. Pemeriksaan spectra inframerah dengan menggunakan teknik pellet KBr
1 mg zat digerus dengan 300 mg serbuk KBr kering, kemudian ditekan/dikompresi dengan menggunakan penekan hidrolis yang dilengkapi alat penarik uap air agar diperoleh lempeng tipis yang tembus cahaya. Spektrum inframerah yang diperoleh dari sampel dibandingkan dengan spektrum inframerah dari manitol pustaka. (Depkes RI,1995)

4.3.2.3. Avicel

Identifikasi :

- a. Pemeriksaan organoleptis
Bentuk : serbuk kristal atau granul
Warna : putih
Rasa : tidak berasa
Bau : tidak berbau
(Great Britain The Government of Health, 2002)
- b. Reaksi warna
Zat 10 mg ditambah 2 ml Larutan Iodinasi zinc klorida, akan terjadi warna biru (Great Britain The Government of Health, 2002)
- c. Pemeriksaan titik lebur dengan *Melting Point Apparatus*
Masukkan sejumlah bahan di pipa kapiler pada alat electrothermal melting temoeratur apparatus Fisher Jones. Amati suhu saat terjadi pelelehan bahan. Avicel $260^{\circ} - 270^{\circ}\text{C}$ (Kibbe, 2000)

4.3.2.4. Gelatin

Identifikasi

a. Pemeriksaan organoleptis

Bentuk : serbuk

Warna : Putih atau putih kekuningan

Rasa : tidak berasa

(Great Britain The Government of Health, 2002)

b. Reaksi warna

Larutan kerja : 1g gelatin dilarutkan dalam air bebas CO₂ pada suhu 55⁰C, masukkan ke dalam 100 ml pelarut air bebas CO₂, dan jaga agar suhu larutan tidak berubah.

Cara : 2 ml larutan kerja ditambah 0,05 ml larutan tembaga sulfat campur dan tambahkan dengan 0,5 ml larutan NaOH, akan terjadi warna ungu. (Great Britain The Government of Health, 2002)

4.3.2.5. Primogel

Identifikasi

a. Pemeriksaan organoleptis

Bentuk : serbuk

Warna : putih

Rasa : tidak berasa

(Great Britain The Government of Health, 1993).

b. Reaksi warna

Dispersikan 0,5 g zat dalam 2 ml air tanpa pemanasan, akan terbentuk gel. Ke dalam 5 ml dari 2 % w / v dispersi dalam air ditambahkan 0,05 ml dari 0,005 M iodine menghasilkan warna biru gelap (Great Britain The Government of Health, 1993).

4.3.2.6. Magnesium stearat

Identifikasi

a. Pemeriksaan organoleptis

Bentuk : serbuk halus

Warna : putih

Rasa : tidak berasa

(Great Britain The Government of Health, 1993)

b. Reaksi warna

Panaskan 1 g dengan campuran 25 ml air dan 5 ml asam klorida P, kemudian dinginkan. Terbentuk lapisan minyak yang akan memadat pada suhu lebih kurang 50°C dan lapisan air. Lapisan air ditambahkan larutan kuning titan P 0,1 % dan larutan natrium hidroksida P 10 % b/v akan terbentuk kekeruhan warna merah cerah yang lama kelamaan menjadi menjadi endapan merah coklat (Great Britain The Government of Health, 1993)

4.3.3. Rancangan Formula

Formula ODT parasetamol dibuat 5 formula dengan konsentrasi Primogel yang berbeda-beda. Masing-masing formula dibuat 100 tablet.

Tabel IV.1 Rancangan Formula ODT Parasetamol

BAHAN	Berat Bahan Yang Digunakan Dalam Formula				
	F0	F1	F2	F3	F4
Parasetamol (Bahan aktif)	80 mg	80 mg	80 mg	80 mg	80 mg
Manitol (Bahan pengisi)	254 mg	254 mg	254 mg	254 mg	254 mg
Avicel ph 101 (Bahan pengisi)	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg	60 mg
Gelatin (Bahan pengikat)	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg	4 mg
Primogel (Disintegran)	-	8,16 mg (2%)	16,67 mg (4%)	25,53 mg (6%)	34,78 mg (8%)
Mg Stearat (Lubrikan)	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg
Bobot tablet	400 mg	408,16 mg	416,67 mg	425,53 mg	434,78 mg

Keterangan : F0 – F4 = Formula 0 – Formula 4

4.3.4. Pembuatan Tablet

Pembuatan ODT Parasetamol dilakukan dengan metode granulasi basah. Tahap pembuatannya yaitu masing-masing bahan yang dipergunakan dihaluskan kemudian ditimbang sebanyak yang dibutuhkan. Parasetamol, manitol dan avicel PH 101 yang sudah ditimbang dicampur selama ± 10 menit. Langkah selanjutnya adalah pembuatan larutan pengikat dengan cara gelatin dibasahi terlebih dahulu dengan air kemudian dipanaskan sampai larut. Larutan gelatin dalam keadaan hangat ditambahkan kedalam campuran parasetamol, manitol dan avicel PH 101 sampai homogen, hingga terbentuk massa granul. Massa granul tersebut kemudian diayak dengan pengayak ukuran 6-12 mesh sampai terbentuk granul. Granul yang diperoleh dikeringkan pada suhu $40-60^{\circ}\text{C}$ selama 6-18 jam (Parrot, 1971). Granul yang sudah dikeringkan diayak dengan pengayak mesh 14-20 untuk memperkecil ukuran partikelnya. Granul yang diperoleh sebagian diuji karakteristik granul, meliputi : kecepatan alir dan sudut diam, ukuran fines, moisture content, dan keseragaman kadar parasetamol. Sisa granul ditambahkan Primogel dan magnesium stearat sebagai fase eksternal sampai homogen. Campuran tersebut dikompresi menjadi tablet berdiameter 13 mm dengan menggunakan penekan hidrolis dengan beban 1 ton. Tablet yang diperoleh dilakukan evaluasi mutu fisik, meliputi keseragaman ukuran tablet, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan uji waktu hancur.

4.3.5. Pemeriksaan Mutu Fisik Granul

4.3.5.1. Penentuan Kecepatan Alir Dan Sudut Diam

Untuk menentukan kecepatan alir granul dan sudut diam digunakan corong gelas dengan diameter atas 10,0 cm, tinggi kerucut 8,0 cm, diameter lubang bawah 1,0 cm dan panjang pipa 2,5 cm. Corong dipasang $10,2 \pm 0,2$ cm diatas bidang datar dihitng dari ujung pipa bagian bawah.

Cara Pengukuran : Ditimbang 10 g granul dimasukkan ke dalam corong dengan dasar lubang ditutup. Waktu pengukuran dilakukan pada saat dibukanya lubang corong sampai semua serbuk mengalir. Satuan kecepatan alir dinyatakan dalam gram/detik. Pengukuran sudut diam

dilakukan dengan cara mengukur tinggi dan jari-jari lingkaran kerucut granul yang terbentuk setelah pengaliran. (Carstensen,1977)

$$\text{Kecepatan alir} = \frac{\text{beratgranul}}{\text{waktu}} \text{ (gram/detik)}$$

$$\text{Sudut diam} = \frac{\text{tinggiKerucut(cm)}}{\text{jari - jari(cm)}}$$

Sudut diam yang sangat baik adalah kurang dari 25° dimana semakin kecil nilainya maka semakin baik alirannya (Wells, 1988).

4.3.5.2. Jumlah *Fines*

Granul sebanyak ± 10 g diayak menggunakan pengayak berukuran 140 mesh. Kemudian serbuk hasil ayakan ditimbang, bobot dicatat (w). Jumlah *fines* dalam granul dihitung dengan cara sebagai berikut :

$$\text{Jumlah fines} = \frac{W}{10g} \times 100\%$$

Persyaratan jumlah *fines* dalam granul tidak boleh lebih dari 20% (Bandelin, 1982).

4.3.5.3. Kandungan Lengas

Kandungan lengas campuran serbuk diukur dengan alat Ohaus Moisture Balance 45 sebagai berikut : sample 0,5-1g diletakkan pada wadah sampel. Lampu pemanas dinyalakan, kadar lengas granul akan ditunjukkan pada layar digital alat. Persyaratan granul yang baik dengan kandungan lengas 1 - 2 % (Banker, 1989).

4.3.5.4. Pemeriksaan Keseragaman Kadar Parasetamol

a. Pembuatan Larutan Baku Induk Parasetamol

Ditimbang seksama 50,0 mg parasetamol kemudian dilarutkan dalam pelarut NaOH 0,1N kemudian dimasukkan kedalam labu ukur secara kuantitatif, ditambahkan aquadest sampai garis tanda 500,0 ml dan kocok larutan tersebut sampai homogen. Larutan baku induk ini diperoleh kadar 100 mg/l

b. Pembuatan Larutan Baku Kerja Parasetamol

Larutan baku induk diencerkan dengan aquadest hingga diperoleh kadar 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0 mg/l

c. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Diamati serapan dari larutan baku kerja dengan kadar 6,0 dan 10,0 mg/l pada panjang gelombang 200-400 nm dengan spektrofotometer UV. Diamati panjang gelombang mana yang memberikan serapan maksimum atau dengan cara dibuat grafik serapan versus panjang gelombang untuk mengetahui panjang gelombang maksimum.

d. Pemeriksaan Pengaruh Bahan Tambahan Terhadap Nilai Absorban Larutan Parasetamol

Pengaruh bahan – bahan pembantu pembentuk granul diperiksa agar diketahui pengaruhnya terhadap absorpsi spektrofotometer. Prinsipnya adalah dengan cara membandingkan serapan dari larutan parasetamol dalam NaOH 0,1N terhadap larutan parasetamol dan tiap – tiap bahan tambahan dalam pelarut yang sama.

Cara kerja :

1. Membuat larutan baku induk parasetamol dengan kadar 100 mg/l
2. Dari larutan diatas diambil 10,0 ml kemudian diencerkan sampai konsentrasi 10 mg/l dengan cara dimasukkan ke dalam labu ukur 100,0 ml kemudian ditambahkan aquadest ad tanda
3. Ditimbang masing – masing bahan tambahan dengan persentase berat sesuai dengan berat bahan tambahan pada formula.
4. Masing – masing bahan tambahan dicampur dengan parasetamol sejumlah yang digunakan dalam formula, kemudian dilarutkan dalam NaOH 0,1N sampai konsentrasi 50 mg/l, kemudian diencerkan dengan aquadest sampai diperoleh kadar 10 mg/l.
5. Campuran larutan bahan tambahan dan parasetamol disaring dengan milipore 0,45 μ m.
6. Masing – masing larutan diamati spektrumnya pada panjang gelombang 200-400 nm.

e. Pembuatan Kurva Baku

Diamati serapan dari larutan baku kerja dengan kadar 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; dan 10,0 mg/l pada panjang gelombang maksimum terhadap blanko. Data yang diperoleh dibuat grafik $y = bx + a$ (kadar sebagai absis dan serapan sebagai ordinat)

f. Pemeriksaan Keseragaman Kadar Parasetamol Dalam Granul

Ditimbang granul dari formula I setara dengan ± 80 mg parasetamol, dilarutkan 50 ml NaOH 0,1 N, encerkan dengan 100 ml air suling kocok selama 15 menit. Ditambahkan aquadest hingga 200,0 ml kemudian disaring. Dipipet 10,0 ml filtrat, diencerkan dengan aquadest secukupnya sampai 100,0 ml. Dipipet 10,0 ml Ditambahkan 10,0 ml NaOH 0,1 N, diencerkan dengan aquadest hingga 100,0 ml. Diamati serapannya dengan spektrofotometer UV pada panjang gelombang maksimum. Kadar dihitung dengan persamaan kurva baku parasetamol dalam aquadest. Ulangi proses ini untuk formula II sampai formula V. Granul dinyatakan homogen bila besar RSD (*Relative Standar Deviation*) dari hasil pengukuran $\leq 6,0\%$ (DepKes RI., 1995; Great Britain The Government of Health, 2002).

4.3.6. Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

4.3.6.1. Keseragaman Ukuran Tablet

Ketebalan dan diameter diukur dengan menggunakan jangka sorong yaitu : diambil 5 tablet, diukur tebal dan diameternya satu per satu. Masing – masing tablet diletakkan ditengah – tengah penjepit dengan posisi berdiri vertikal untuk memeriksa diameter tablet dan posisi horizontal untuk memeriksa tebal tablet. Tekan pemutar sehingga tablet tidak bergerak lagi. Skala pada alat yang menunjukkan tebal tablet dibaca dalam satuan millimeter. Persyaratan yang ditentukan yaitu diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari satu sepertiga tebal tablet. (DepKes RI, 1979).

4.3.6.2. Uji Kekerasan Tablet

Pemeriksaan kekerasan tablet dilakukan dengan alat Erweka Hardness Tester tipe TBH 220 dengan cara sebagai berikut:

Hubungkan alat dengan arus listrik. Tekan tombol power pada posisi “ON” hingga terlihat tampilan pada layar. Untuk menjalankan alat, tekan tombol F1 (START), tunggu hingga penekan kembali pada tempat semula. Setelah itu untuk pengukuran kekerasan tablet tekan tombol F1 maka akan muncul tampilan pada layar jumlah tablet yang akan diuji. Tuliskan jumlah tablet yang akan diukur kekerasannya. Masukkan tablet uji pada tempat yang tersedia, setelah itu untuk memulai pengujian tablet tekan tombol F1 (START), maka alat penekan akan berjalan menekan tablet. Tablet yang sudah diuji segera dibuang dan diganti dengan tablet lain yang akan diuji kekerasannya. Hubungkan alat dengan printer, lalu tekan tombol F1 (PRINT) untuk mengetahui hasil dari uji kekerasan tablet. Satuan untuk kekerasan tablet dinyatakan dalam kilogram pascal. Setelah itu tekan tombol F3 (END kemudian BACK). Matikan alat dengan menekan tombol power pada posisi “OFF” dan putus hubungan alat dengan listrik. Persyaratan kekerasan Orally Disintegrating Tablet yang baik berkisar antara 0,1 – 3 kP (Izza, 2004).

4.3.6.3. Uji Kerapuhan Tablet

Kerapuhan tablet diukur menggunakan alat Erweka Friabilator dengan cara : Sepuluh tablet dibersihkan dengan kuas secara berhati – hati, kemudian ditimbang. Setelah itu alat dipasang dan tablet dimasukkan ke dalam alat. Alat diputar dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Kemudian tablet dikeluarkan dan dibersihkan lagi dengan kuas, kemudian ditimbang. Kekurangan berat menunjukkan nilai kerapuhan dari tablet dan dinyatakan dalam prosen (Banker, 1989). Persyaratan sediaan ODT dianggap baik bila kerapuhannya kurang dari 1% (Izza, 2004).

4.3.6.4. Uji Waktu Hancur

Uji waktu hancur tablet diukur dengan menggunakan alat Erweka Disintegrator type ZT 501 dengan cara : ke dalam masing – masing tabung basket dimasukkan tablet yang akan diperiksa satu per satu, disusul dengan cakram penuntun. Basket dimasukkan ke dalam gelas piala berukuran 1 liter yang berisikan aquadest dengan suhu $37 \pm 0,5$ °C sebagai media. Alat dihentikan setelah tablet hancur sempurna. Waktu hancur sediaan ODT diamati dengan stopwatch. Persyaratan waktu hancur yang baik untuk sediaan ODT adalah 5 – 30 detik (Klancke, 2003)

4.3.6.5. Pemeriksaan Keseragaman Kadar Parasetamol Dalam Tablet

Dipilih 3 tablet dari formula I, dilakukan penetapan kadar dengan menimbang satu persatu, masing – masing tablet diserbuk, kemudian ditimbang setara dengan 80 mg Parasetamol. Serbuk dilarutkan dalam 50 ml NaOH 0,1N, diencerkan dengan 100 ml air suling. Larutan dikocok selama 15 menit lalu ditambah air suling hingga 200,0 ml, kemudian disaring. Dipipet 10,0 ml filtrat lalu diencerkan dengan air suling hingga 100,0 ml. Sebanyak 10,0 ml larutan tersebut ditambah dengan 10,0 ml NaOH 0,1N, kemudian diencerkan dengan air suling hingga 100,0 ml. Diamati serapannya pada panjang gelombang maksimum. Persyaratan yang ditentukan dalam Farmakope Indonesia IV: tablet mengandung parasetamol tidak kurang dari 90% dan tidak lebih dari 110 % dari jumlah yang tertera pada etiket. Ulangi proses ini untuk formula II sampai formula V. Granul dinyatakan homogen bila besar RSD (*Relative Standar Deviation*) dari hasil pengukuran $\leq 6,0\%$ (DepKes RI., 1995; Great Britain The Government of Health, 2002).

4.3.7. Analisis Statistik

Analisis statistika dari mutu fisik ODT parasetamol di olah dengan metode Analisa Varian secara “Completely Randomized Design” (CRD). Analisa statistika yang dilakukan meliputi kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet.

Data hasil pengamatan diatas diuji dengan metode analisa varian (Anava) jenis rancangan Completely Randomized Design (CRD) dengan batas kepercayaan $\alpha = 0,05$.

Apabila F hitung lebih kecil dari F tabel, berarti tidak ada perbedaan bermakna. Apabila F hitung lebih besar dari F tabel, berarti ada perbedaan bermakna.

Tabel IV.2 Anava CRD

Sumber variasi	SS	df	MS	F hitung	F tabel
Antar perlakuan	$SSA = \sum_{i=1}^k \frac{Ti^2}{ni} - \frac{(\sum x)^2}{N}$	$K - 1$	$MSA = \frac{SSA}{k - 1}$	$\frac{MSA}{MSE}$	
Dalam perlakuan	$SSE = \sum x^2 - \sum_{i=1}^k \frac{(Ti)^2}{ni}$	$N - k$	$MSE = \frac{SSE}{N - k}$		
Total	$SST = \sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{N}$	$N - 1$			

Selanjutnya untuk mengetahui formula mana yang berbeda dilakukan uji Honestly Significant Difference (HSD test) dengan rumus :

$$HSD = q_{\alpha, k, N-k} \sqrt{\frac{MSE}{n}}$$

Keterangan :

α = derajat kepercayaan

k = jumlah perlakuan

N = jumlah pengamatan

n = jumlah pengulangan

MSE = MSE pada uji anova CRD

q = diperoleh dari tabel F

(Daniel, 1978).

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1. HASIL PEMERIKSAAN KUALITATIF BAHAN PENELITIAN

Hasil pemeriksaan kualitatif bahan-bahan yang digunakan dalam penelitian, yaitu Parasetamol, Gelatin, Manitol, Avicel PH 101, Primogel, dan Magnesium Stearat tercantum dalam tabel V.1 – V.6 sebagai berikut :

Tabel V.1. Hasil Pemeriksaan Kualitatif Parasetamol.

PEMERIKSAAN	PENGAMATAN	PUSTAKA
Organoleptis : ➤ Bentuk ➤ Warna ➤ Rasa ➤ Bau	Serbuk hablur Putih rasa sedikit pahit tidak berbau	Serbuk hablur* Putih* rasa sedikit pahit* tidak berbau*
Reaksi Warna : ➤ 100 mg zat dilarutkan dalam 10 ml air + 0,05 ml larutan FeCl ₃	Terjadi warna biru violet	Terbentuk warna biru violet*
Identifikasi Spektrum IR ➤ Gugus : a. -N-H b. -OH c. -C=O d. -C-C aromatik	Bilangan Gelombang (cm ⁻¹) 3323,65 3165,47 1657,00 1610,71 1564,41 1506,54 1442,88	Bilangan Gelombang (cm ⁻¹) ** 3330-3060 3700-3100 1680-1630 1650-1450

Keterangan*) Hasil pengamatan sesuai dengan pustaka dari **Farmakope Indonesia IV**, DepKes RI 1995..

**) Hasil pengamatan sesuai dengan pustaka dari www.aist.go.jp (sdbs), Silverstein, 1991 dan Skoog, 1985.

Tabel V.2. Hasil Pemeriksaan Kualitatif Manitol

PEMERIKSAAN	PENGAMATAN	PUSTAKA
Organoleptis		
➤ Bentuk	Serbuk kristal	Serbuk kristal*
➤ Warna	Putih	Putih*
➤ Rasa	Manis	Manis*
➤ Bau	Tidak berbau	Tidak berbau*
Pemeriksaan titik lebur	166 - 168°C	165 - 169°C*
Spektrum Infra Merah	Bilangan Gelombang	Bilangan Gelombang
➤ Gugus :	(cm ⁻¹)	(cm ⁻¹)**
a. -OH	3281,21	3700-3100
b. -CH	2970,64 2949,43 2903,13	3000-2850
c. -C-O-	1259,63 1209,48 1082,16 1020,44	1260-1000

Keterangan*) Hasil pengamatan sesuai dengan pustaka dari **Handbook of Pharmaceutical Excipients**, Fourth Edition, Rowe, 2003.

**) Hasil pengamatan sesuai dengan pustaka dari www.aist.go.jp (sdbs), Silverstein, 1991 dan Skoog, 1985.

Tabel V.3. Hasil Pemeriksaan Kualitatif Avicel PH 101

PEMERIKSAAN	PENGAMATAN	PUSTAKA
Organoleptis :		
➤ Bentuk	Serbuk halus	serbuk atau granul*
➤ Warna	Putih	putih*
➤ Rasa	Tidak berasa	tidak berasa*
➤ Bau	Tidak berbau	tidak berbau*
Pemeriksaan titik lebur	262° - 266°C	260° - 270°C**
Reaksi warna :		
➤ Zat 10 mg ditambah 2 ml Larutan Iodinat zinc klorida, akan terjadi warna biru (Great Britain The Government of Health, 2002)	Terjadi warna biru	Terbentuk warna biru*

Keterangan *) Hasil pengamatan sesuai dengan pustaka dari **Great Britain The Government of Health**, 2002

) Hasil pengamatan sesuai dengan pustaka dari **Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fourth Edition, Rowe, 2003.

Tabel V.4. Hasil Pemeriksaan Kualitatif Gelatin

PEMERIKSAAN	HASIL PENGAMATAN	PUSTAKA (GREAT BRITAIN THE GOVERNMENT OF HEALTH, 2002)
Organoleptis : ➤ Bentuk ➤ Warna ➤ Rasa	Serbuk putih kekuningan Tidak berasa	Serbuk Putih atau putih kekuningan Tidak berasa
Reaksi warna : ➤ 1 g gelatin + air bebas CO ₂ pada suhu 55 ⁰ C, masukkan ke dalam 100 ml pelarut air bebas CO ₂ , dan jaga agar suhu larutan tidak berubah. 2 ml larutan kerja + 0,05 ml larutan CuSO ₄ campur + 0,5 ml larutan NaOH	Terjadi warna ungu	Terbentuk warna ungu

Tabel V.5. Hasil Pemeriksaan Kualitatif Primogel

PEMERIKSAAN	PENGAMATAN	PUSTAKA (GREAT BRITAIN THE GOVERNMENT OF HEALTH, 1993).
Organoleptis ➤ Bentuk ➤ Warna ➤ Rasa	Serbuk Putih Tidak berasa	Serbuk Putih Tidak berasa
Reaksi Warna : ➤ Lalu 0,5 g zat didispersikan dalam 2 ml air tanpa pemanasan, akan terbentuk gel. Ke dalam 5 ml dari 2 % w / v dispersi dalam air ditambahkan 0,05 ml dari 0,005 M iodine	Terjadi gel Terjadi warna biru	Terbentuk gel Terbentuk warna biru

Tabel V.6. Hasil Pemeriksaan Kualitatif Magnesium Stearat

PEMERIKSAAN	PENGAMATAN	PUSTAKA (GREAT BRITAIN THE GOVERNMENT OF HEALTH, 1993).
Organoleptis ➤ Bentuk ➤ Warna ➤ Rasa	Serbuk halus Putih Tidak berasa	Serbuk halus Putih Tidak berasa
Reaksi Warna : ➤ 1 gram magnesium stearat dipanaskan dengan 5 ml HCl, kemudian setelah didinginkan lapisan minyak akan memadat pada suhu kurang lebih 50°C, kemudian lapisan air + kuning titan dan larutan NaOH 10%.	Terjadi warna merah keruh, dan perlahan menjadi endapan merah coklat.	Terjadi warna merah keruh, dan perlahan menjadi endapan merah coklat.

5.2. HASIL PEMERIKSAAN KARAKTERISTIK GRANUL

5.2.1. HASIL PEMERIKSAAN MUTU FISIK GRANUL

Hasil pemeriksaan karakteristik granul yang meliputi kandungan lengas, kecepatan alir sebelum dan setelah dicampur dengan fase eksternal, dan jumlah fines dari granul dapat dilihat pada tabel V.7. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 5.

Tabel V.7. Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul

Pemeriksaan	Syarat	Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul Dalam Formula				
		F0	F1	F2	F3	F4
Kandungan lengas*	1-2%	1,34	0,71	1,34	0,99	0,84
Kecepatan alir sebelum dicampur dengan fase eksternal(g/s)**	-	20,96±1,71	21,51±1,28	20,44±0,74	21,02±0,90	21,17±1,00
Kecepatan alir setelah dicampur dengan fase eksternal(g/s)**	-	29,33±2,97	29,73±0,51	30,32±0,92	28,05±0,46	30,66±1,46
Sudut diam sebelum dicampur dengan fase eksternal(°)**	< 25°	16,80±0,56	22,61±0,45	20,94±0,50	21,35±3,38	20,49±0,77
Sudut diam setelah dicampur dengan fase eksternal(°)**	< 25°	16,48±0,58	20,70±0,92	18,45±0,85	20,62±0,41	19,87±0,81
Jumlah fines (%)*	< 20%	6,27	11,27	9,41	9,13	13,49

Keterangan : * = pengamatan dilakukan sebanyak 1 kali replikasi

** = pengamatan dilakukan sebanyak 3 kali replikasi

5.2.2. HASIL PEMERIKSAAN KESERAGAMAN KADAR

PARASETAMOL DALAM GRANUL

5.2.2.1 Penentuan Panjang Gelombang Maksimum

Dari hasil penentuan panjang gelombang diperoleh panjang gelombang maksimum pada 243,96 nm. Kurva serapan versus panjang gelombang dapat dilihat pada lampiran 2

5.2.2.2 Pembuatan Kurva Baku Larutan Parasetamol

Kurva baku parasetamol pada panjang gelombang maksimum dapat dilihat pada lampiran 3

Persamaan regresi yang di dapat adalah $y = 0,0645x + 0,0015$ dengan koefisien korelasi $r = 0,9998$.

5.2.2.3 Pemeriksaan Pengaruh Bahan Tambahan Terhadap Nilai Serapan Parasetamol

Dari hasil pemeriksaan diketahui tidak ada pengaruh bahan tambahan terhadap nilai absorban larutan parasetamol. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 4

5.2.2.4. Pemeriksaan Keseragaman Kadar Parasetamol Dalam Granul

Hasil pemeriksaan keseragaman kadar parasetamol dalam granul dapat dilihat pada Tabel V.8. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 5.

Tabel V.8. Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Granul Parasetamol

Formula	Kadar Parasetamol (mg)	Kadar Parasetamol (%)	RSD (%)
F0	82,90 \pm 0,36	103,50 \pm 0,53	0,51
F1	78,03 \pm 0,51	97,66 \pm 0,64	0,66
F2	80,00 \pm 1,52	99,99 \pm 1,86	1,86
F3	76,95 \pm 0,81	96,20 \pm 1,01	1,05
F4	80,30 \pm 0,53	100,32 \pm 0,66	0,66

Keterangan : * = pengamatan dilakukan sebanyak 3 kali replikasi

5.3. HASIL PEMERIKSAAN KARAKTERISTIK TABLET

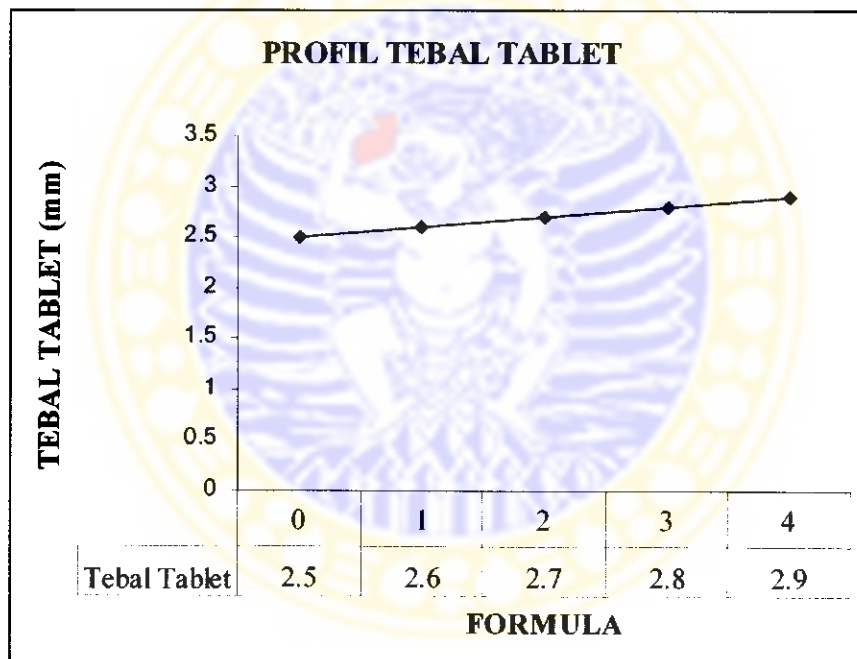
5.3.1. HASIL PEMERIKSAAN MUTU FISIK TABLET

Setelah melakukan uji karakteristik granul, kemudian dilanjutkan dengan penimbangan granul seberat pada tiap – tiap formula dan dicetak dengan alat penekan hidrolik. Tablet yang dihasilkan, kemudian diperiksa mutu fisiknya yang meliputi ukuran tebal tablet, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, dan waktu hancur tablet yang dapat dilihat pada tabel V.9. Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 6

Tabel V.9. Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

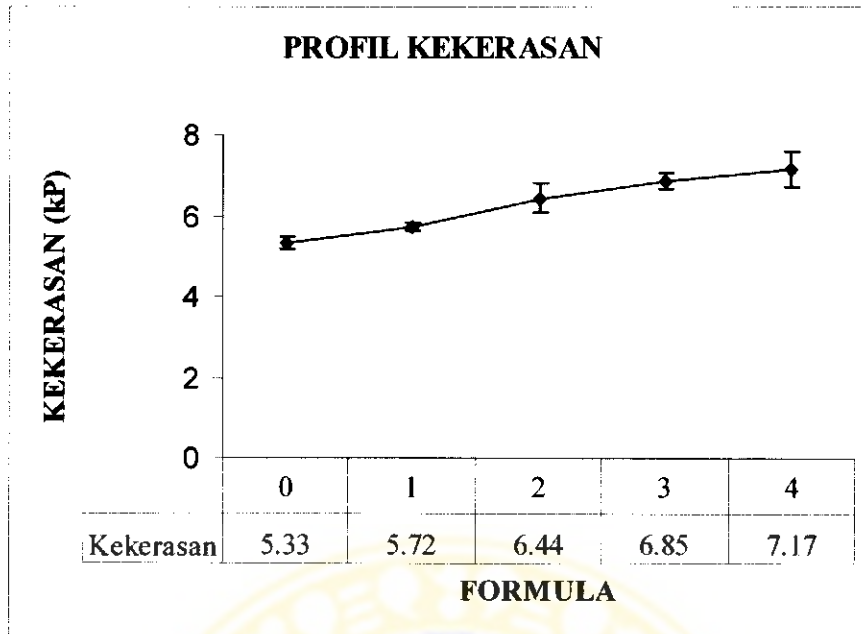
Pemeriksaan	Syarat	Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet Dalam Formula				
		F0	F1	F2	F3	F4
Tebal tablet** (mm)	-	2,5±0,0	2,6±0,0	2,7±0,0	2,8±0,0	2,9±0,0
Kekerasan** (kP)	0,1-3	5,33±0,16	5,72±0,09	6,44±0,36	6,85±0,20	7,17±0,43
Kerapuhan* (%)	<1	1,12±0,17	0,96±0,11	0,91±0,01	0,87±0,12	0,82±0,11
Waktu hancur* (detik)	<60	107,67±4,62	12,67±1,15	18,67±1,53	21,67±0,58	31,67±1,53

Keterangan : * = pengamatan dilakukan sebanyak 3 kali replikasi
 ** = pengamatan dilakukan sebanyak 5 kali replikasi



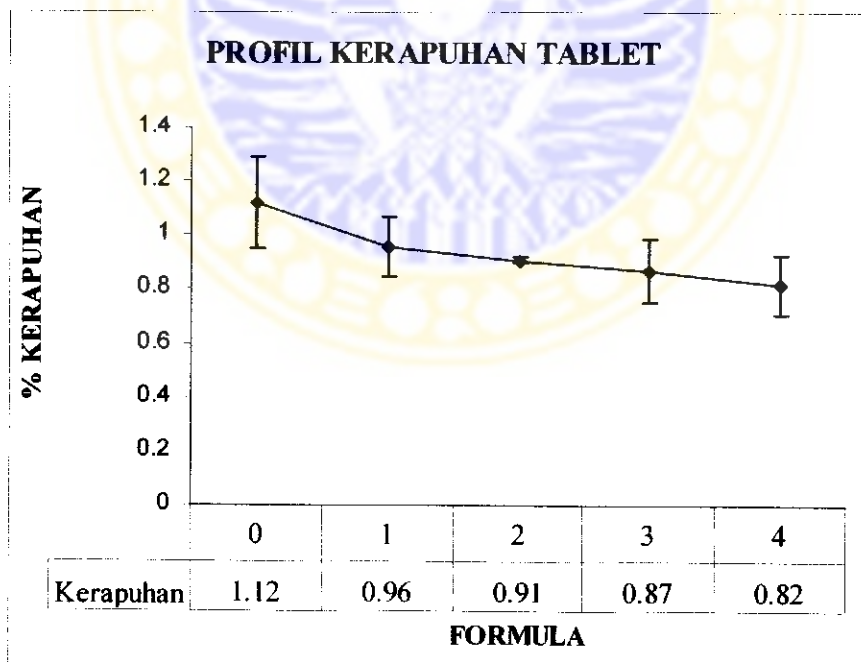
Gambar 5.1 Profil Tebal Tablet F0–F4 *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol

Dari profil tebal tablet diatas terjadi peningkatan tebal tablet dengan penambahan kadar Primogel



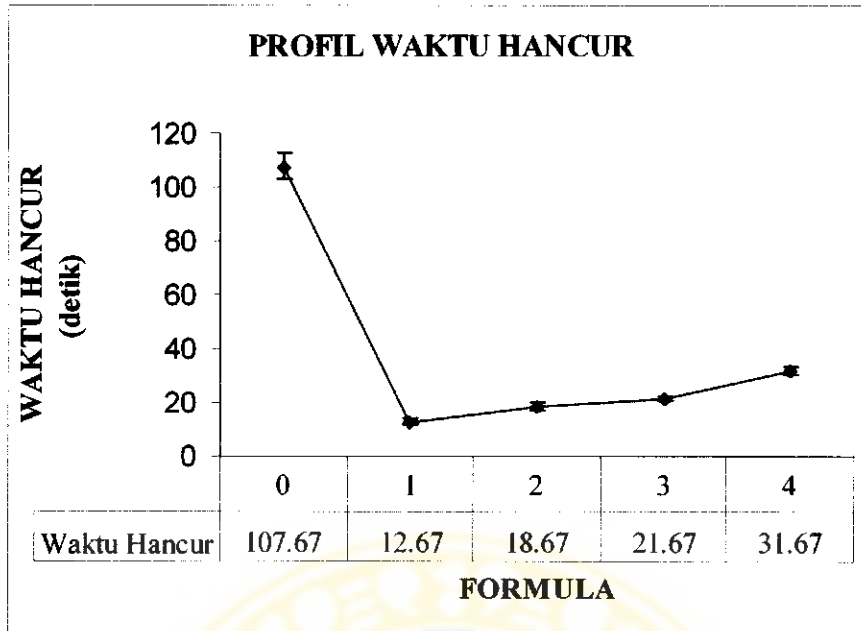
Gambar 5.2 Profil Kekerasan F0–F4 *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol

Dari profil kekerasan diatas dapat dilihat bahwa dengan penambahan primogel terjadi peningkatan kekeran tablet.



Gambar 5.3 Profil Kerapuhan F0–F4 *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol

Dari hasil profil kerapuhan tablet diatas dapat dilihat bahwa terjadi penurunan kerapuhan tablet seiring dengan peningkatan kadar primogel.



Gambar 5.4 Profil Waktu Hancur F0–F4 *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol

Dari hasil profil waktu hancur diatas dapat dilihat bahwa formula 0 memiliki waktu hancur yang paling lama karena F0 tidak mengandung disintegran primogel sedangkan pada F1, F2, F3, dan F4 terjadi peningkatan waktu hancur menjadi lebih lama seiring dengan peningkatan kadar primogel.

5.3.2. HASIL PEMERIKSAAN KESERAGAMAN KADAR TABLET

Hasil pemeriksaan keseragaman kadar tablet dapat dilihat pada tabel V.10.

Hasil selengkapnya dapat dilihat pada lampiran 6.

Tabel V.10. Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Tablet Parasetamol

Formula	Kadar Parasetamol (mg)	Kadar Parasetamol (%)	RSD (%)
F0	81,32 \pm 0,98	101,47 \pm 1,15	1,14
F1	78,51 \pm 1,10	98,50 \pm 1,52	1,54
F2	77,07 \pm 0,77	96,45 \pm 1,00	1,04
F3	80,16 \pm 1,65	100,28 \pm 2,10	2,09
F4	80,40 \pm 0,26	100,38 \pm 0,33	0,33

Keterangan : * = pengamatan dilakukan sebanyak 3 kali replikasi

5.4. ANALISIS STATISTIK

5.4.1. ANALISIS STATISTIK KEKERASAN TABLET

Hasil analisa statistik kekerasan tablet dapat dilihat pada lampiran 7. Berdasarkan hasil analisa statistik pada *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol menggunakan SPSS 12.0 diketahui bahwa F hitung 37,792 lebih besar daripada F tabel 2,87. Hal ini berarti terdapat perbedaan bermakna antara F0, F1, F2, F3, F4 pada derajat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$). Untuk mengetahui formula mana yang berbeda bermakna dilakukan uji HSD.

Tabel V.11. Perbandingan Hasil Uji HSD Kekerasan ODT Parasetamol

Harga Rata-Rata Tiap Formula	F0 5,33	F1 5,72	F2 6,44	F3 6,85	F4 7,16
F0 5,33	-	0,38	1,11*	1,52*	1,83*
F1 5,72	0,38	-	0,72*	1,13*	1,45*
F2 6,44	1,11*	0,72*	-	0,41	0,72*
F3 6,85	1,52*	1,13*	0,41	-	0,31
F4 7,16	1,83*	1,45*	0,72*	0,31	-

Dari hasil uji HSD dapat diketahui bahwa terdapat perbedaan kekerasan tablet yang bermakna antara F0 dengan F2, F3, dan F4; F1 dengan F2, F3, dan F4; F2 dengan F4.

5.4.2. ANALISIS STATISTIK KERAPUHAN TABLET

Hasil analisa statistik kerapuhan tablet dapat dilihat pada lampiran 7. Berdasarkan hasil analisa statistik pada *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol menggunakan SPSS 12.0 diketahui bahwa F hitung 2,903 lebih kecil daripada F tabel 3,48. Hal ini berarti tidak terdapat perbedaan bermakna antara F0, F1, F2, F3, F4 pada derajat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$).

5.4.3. ANALISIS STATISTIK WAKTU HANCUR TABLET

Hasil analisa statistik waktu hancur tablet dapat dilihat pada lampiran 7. Berdasarkan hasil analisa statistik pada *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol menggunakan SPSS 12.0 diketahui bahwa F hitung 836,946 lebih besar daripada F tabel 3,48. Hal ini berarti terdapat perbedaan bermakna antara F0, F1, F2, F3, F4 pada derajat kepercayaan 95% ($\alpha=0,05$). Untuk mengetahui formula mana yang berbeda bermakna dilakukan uji HSD.

Tabel V.12. Perbandingan Hasil Uji HSD Waktu Hancur ODT Parasetamol

Harga Rata-Rata Tiap Formula	F0 107,67	F1 12,67	F2 18,67	F3 21,67	F4 31,67
F0 107,67	-	95*	89*	86*	76*
F1 12,67	95*	-	6	9*	19*
F2 18,67	89*	6	-	3	13*
F3 21,67	86*	9*	3	-	10*
F4 31,67	76*	19*	13*	10*	-

Dari hasil uji HSD dapat diketahui bahwa terdapat perbedaan waktu disintegrasi tablet yang bermakna antara F0 dengan semua formula yang lain; F1 dengan F0, F3, dan F4; F2 dengan F0 dan F4; F3 dengan F0, F1, dan F4 ; F4 dengan semua formula yang lain.

BAB VI

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian mengenai pengaruh kadar Primogel terhadap mutu fisik *Orally Disintegrating Tablet* (ODT) parasetamol dengan menggunakan metode granulasi basah. Kadar Primogel yang digunakan sebagai disintegran untuk formula 1 (F1) adalah 2%, formula 2 (F2) adalah 4%, formula 3 (F3) adalah 6%, formula 4 (F4) adalah 8%.

Dalam penelitian tersebut terlebih dahulu dilakukan pemeriksaan kualitatif bahan baku meliputi parasetamol, manitol, avicel PH 101, gelatin, Primogel, dan magnesium stearat dengan tujuan untuk mengetahui apakah bahan – bahan tersebut sesuai dengan karakteristik yang ada dalam pustaka. Pada proposal terdahulu hanya digunakan manitol sebagai bahan pengisi, akan tetapi dari hasil orientasi diketahui bahwa penggunaan manitol saja tidak cukup untuk mengatasi masalah kompresibilitas dari parasetamol sehingga perlu ditambahkan bahan lain yang memiliki sifat kompresibilitas yang baik yaitu avicel PH 101.

Selanjutnya dilakukan orientasi pembuatan tablet terlebih dahulu untuk mengetahui jumlah air yang dibutuhkan pada proses granulasi, dan tekanan yang diperlukan untuk tableting. Kegiatan orientasi ditekankan pada uji waktu hancur dan kerapuhan sebab merupakan syarat yang harus dipenuhi oleh ODT. Untuk menghasilkan waktu hancur kurang dari satu menit (Klancke, 2003) dan kerapuhan kurang dari 1% dibutuhkan jumlah air 22%-28% dari berat fase internal, konsentrasi avicel PH 101 sebagai pengisi adalah 15% dari berat tablet tanpa disintegran serta tekanan yang diperlukan adalah 1 ton.

Granul yang diperoleh dikeringkan dan direduksi ukuran partikelnya kemudian dilakukan uji mutu fisiknya untuk mengetahui apakah granul yang dibuat telah memenuhi persyaratan sehingga akan dihasilkan tablet dengan mutu fisik yang baik pula. Uji mutu fisik pada granul itu meliputi kandungan lengas, kecepatan alir, sudut diam, dan jumlah fines.

Hasil pemeriksaan kadar lengas granul didapatkan harga antara 0,71% - 1,34%. Granul yang baik memiliki kadar air 1-2% (Banker,1982). Walaupun ada

yang dibawah persyaratan, kadar lengas granul sudah cukup bagus karena terbukti dengan sifat alir granul yang dapat mengalir dengan baik , tidak lengket pada alat pencetak tablet dan dapat dikeluarkan dengan mudah tanpa menyebabkan *capping* pada alat pencetak.

Hasil pemeriksaan jumlah fines didapatkan harga antara 6,27% - 13,49%. Granul yang baik memiliki jumlah fines tidak lebih dari 20% (Bandelin,1982). Hasil ini sudah memenuhi persyaratan untuk semua formula yang dibuat. Variasi dari harga fines tersebut dikarenakan pada penelitian ini formula dibuat sedikit dan secara manual sehingga ada variasi yang tidak dapat dikendalikan..

Sebelum pemeriksaan keseragaman kadar parasetamol dalam granul, terlebih dahulu dilakukan penentuan panjang gelombang maksimum, pemeriksaan pengaruh bahan tambahan terhadap nilai serapan larutan parasetamol dan pembuatan kurva baku. Dari hasil pemeriksaan diperoleh panjang gelombang maksimum 243,96 nm. Pada pemeriksaan pengaruh bahan tambahan tidak didapatkan pengaruh bahan tambahan terhadap nilai absorban larutan parasetamol. Pembuatan kurva baku dilakukan pada panjang gelombang maksimum 243,96 nm dan memberikan persamaan kurva baku $y = 0,0646 x + 0,0015$ dengan harga koefisien korelasi $r = 0,9998$. Harga r yang didapat lebih besar dari r tabel yaitu 0,707 sehingga ada korelasi antara kadar dan absorban pada kadar 2 ppm sampai 15 ppm. Hasil uji keseragaman kadar parasetamol dalam granul menunjukkan keempat formula yang dibuat berada dalam rentang 90% - 110%, untuk F0 adalah 103,50%, F1 adalah 97,66%, F2 adalah 99,90%, F3 adalah 96,20%, dan F4 adalah 100,32%. Dari kelima formula tersebut didapatkan harga $RSD \leq 6\%$, hal ini menunjukkan bahwa parasetamol pada kelima formula sudah terdistribusi merata dalam granul pada formula tersebut.

Setelah dilakukan pemeriksaan terhadap granul dilakukan pencampuran Primogel dan magnesium stearat dengan granul tersebut untuk membentuk massa cetak tablet. Pencampuran tersebut dilakukan masing – masing 5 menit. Granul yang diperoleh diuji kecepatan alir dan sudut diamnya. Hasil pemeriksaan kecepatan alir sebelum penambahan fase eksternal dari F0 sampai F4 adalah 20,44 – 21,51 g/detik dan setelah ditambah fase eksternal kecepatan alir granul menjadi 28,05 – 30,66 g/detik. Dari hasil pemeriksaan tersebut terlihat ada peningkatan

kecepatan alir granul setelah ditambah fase eksternal. Hal itu disebabkan adanya penambahan magnesium stearat yang berfungsi sebagai lubrikan. Dari hasil pemeriksaan sudut diam sebelum penambahan fase eksternal adalah $16,80^{\circ}$ – $22,61^{\circ}$ dan setelah penambahan fase eksternal adalah $16,48^{\circ}$ - $20,70^{\circ}$. Hasil pemeriksaan sudut diam ini menunjukkan bahwa granul massa cetak yang dibuat dapat mengalir dengan bebas dimana granul yang mengalir bebas mempunyai sudut diam kurang dari 25° (Wells, 1988). Perubahan sudut diam sebelum dan setelah penambahan fase eksternal yang sesuai dengan perubahan kecepatan alirnya ini disebabkan karena partikel Mg Stearat dapat melapisi permukaan partikel granul yang tadinya kasar menjadi halus dan mendekati bentuk sferis sehingga gaya kohesi granul kecil dan partikel lebih mudah mengalir (Wadke & Jacobson, 1980). Pemeriksaan kecepatan alir dan sudut diam ini perlu dilakukan untuk menjamin aliran granul massa cetak yang seragam agar volume serbuk yang diisikan kedalam *punch* tidak mempengaruhi keseragaman tebal dan bobot tablet yang dihasilkan. Selain itu, aliran serbuk yang seragam juga dapat menjamin homogenitas bahan aktif dalam tiap tablet.

Selanjutnya granul ditimbang satu persatu – satu sesuai dengan bobot tablet pada masing – masing formula dan dicetak menjadi tablet dengan menggunakan alat hidrolis press dengan tekanan 1 ton selama 3 detik. Tablet yang dihasilkan diuji keseragaman kadar parasetamol dalam tablet dan uji mutu fisik tablet meliputi pemeriksaan tebal tablet, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet yang tercantum dalam tabel V.9., dan lampiran 6.

Pemeriksaan keseragaman kadar tablet menunjukkan kelima formula yang dibuat telah memenuhi persyaratan pustaka yaitu 90% - 110% untuk F0 adalah 101,47%, F1 adalah 98,50%, F2 adalah 96,45%, F3 adalah 100,28%, dan F4 adalah 100,38%. Dari kelima formula tersebut didapatkan harga $RSD \leq 6\%$ (Depkes RI, 1995). Hal ini menunjukkan bahwa parasetamol telah terdistribusi merata dalam tablet pada masing – masing formula tersebut dan telah memenuhi persyaratan farmakope.

Dari pemeriksaan keseragaman tebal tablet diperoleh hasil untuk F0 adalah 2,5 mm, F1 adalah 2,6 mm, F2 adalah 2,7 mm, F3 adalah 2,8 mm, dan F4 adalah

tersebut berbanding terbalik dengan hasil kekerasan dimana semakin tinggi kekerasan tablet maka tablet semakin tidak rapuh.

Hasil pemeriksaan waktu hancur untuk F0 adalah $107,67 \pm 4,62$ detik, F1 adalah $12,67 \pm 1,15$ detik, F2 adalah $18,67 \pm 1,53$ detik, F3 adalah $21,67 \pm 0,58$ detik dan F4 adalah $31,67 \pm 1,53$ detik. Persyaratan waktu hancur ODT yang baik adalah kurang dari 1 menit (Klancke, 2003). F0 tidak memenuhi persyaratan karena F0 tidak mengandung disintegran sehingga waktu yang dibutuhkan tablet untuk pecah lebih lama. Pada F2 sampai F4 sudah memenuhi persyaratan dan dengan meningkatnya kadar disintegran yang digunakan semakin meningkatkan waktu disintegrasi tablet seperti terlihat pada gambar 5.3. Hal itu terjadi karena konsentrasi optimal Primogel dari formula ini adalah 2%. Dalam pustaka disebutkan kadar optimum Primogel sebagai disintegran 4 – 6 %, akan tetapi pada kadar 2% biasanya sudah cukup memberikan hasil yang memuaskan (Rowe, 2003). Waktu disintegrasi yang semakin meningkat pada F1 sampai F4 dikarenakan efektifitas Primogel sebagai disintegran sudah mulai menurun, sehingga serbuk cenderung membentuk massa kental dan gel yang akan menghalangi pecahnya tablet dan dapat memperlama waktu terdisintegrasi tablet (Pharmopedia, 2000). Dari hasil analisis statistik untuk waktu hancur tablet terlihat terdapat perbedaan bermakna antara F0 dengan semua formula yang lain; F1 dengan F0, F3, dan F4; F2 dengan F0 dan F4; F3 dengan F0, F1, dan F4 ; F4 dengan semua formula yang lain.

Dari uraian diatas dapat disimpulkan bahwa perbedaan kadar Primogel sebagai disintegran menghasilkan perbedaan kekerasan dan waktu hancur tetapi tidak terdapat perbedaan bermakna pada kerapuhan tablet. Selain itu keempat formula tersebut telah memenuhi persyaratan uji mutu fisik sebagai sediaan *Orally Disintegrating Tablet* kecuali kekerasan tablet, namun hal tersebut merupakan keuntungan tersendiri karena kerapuhan dan waktu hancurnya telah memenuhi persyaratan sediaan *Orally Disintegrating Tablet* yang baik

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1. KESIMPULAN

Dari hasil penelitian dapat disimpulkan sebagai berikut :

1. Penggunaan Primogel sebagai disintegran pada kadar 2%, 4%, 6%, dan 8% meningkatkan kekerasan dan waktu hancur tablet tetapi menurunkan kerapuhan tablet.
2. Penggunaan Primogel sebagai disintegran dengan kadar 2% memberikan hasil yang lebih baik terhadap kerapuhan dan waktu hancur ODT Parasetamol, dengan waktu disintegrasi paling cepat diantara formula lainnya.

7.2. SARAN

Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai uji disolusi dan stabilitas fisik dari tablet yang dihasilkan *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol dengan Primogel sebagai disintegran.

DAFTAR PUSTAKA

- Akina, 2005. **Frosta : Fast Melting Tablet**, <http://www.akinainc.com/frosta.htm>.
- Ansel, H. C., 1989. Introduction to Pharmaceutical Dosage Form, Terjemahan : Farida Ibrahim, **Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi**, Edisi Keempat, Jakarta : Universitas Indonesia Press, p. 254 – 268.
- Bandelin F.J. and Shangraw R.F., 1982, **Compressed Tablets by Wet Granulation**, in Lieberman H.A., Lachman L.(Eds.), **Pharmaceutical Dosage forms, Tablet**, Vol. 1, marcel Dekker Inc, p.205-209.
- Banker, G. S., N. R. Anderson, 1989. Tablet, *in* : Lachman, L., H. A. Liebermann, J. L. Kanig, (eds.), **Teori dan Praktek Farmasi Industri**, Edisi Ketiga, Vol. 2, Jakarta : Universitas Indonesia Press, p.647-648, 654, 660, 690-693.
- Bogner, R. H., M. F. Wilkosz, 2002, **Fast Dissolving Tablets**, Articles Vol. 27, No.3 *in* : <http://www.uspharmacist.com/>
- Carter, C. J., Canada, 2004. The Role of Disintegrants in Pharmaceutical Formulation, **PharmaInfo.net**.
- Carstensen, J. T., 1977, **Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Forms**, New York : John Wiley and Sons, p. 133.
- Carstensen, J. T., P. C. Chan, 1977, Flow Rate and Repose Angles of Wet Processed Granulations, **J. Pharm. Sci.**, Vol. 66, p. 1235-1238.
- Chang, R. K., 2000, Fast Dissolving Tablets, **J. Pharm. Tech.**, June, *in* : <http://www.findarticles.com/>
- Chue, P., Welch, R., Binder, C., 2004. Acceptability and Disintegration Rates of Orally Disintegration Risperidone Tablets in Patient with Schizophrenia or Schizoaffective Disorder. **Can J Psychiatry**, Vol. 49, No. 10, p.703.
- Daniel, W. W., 1978, **Biostatistic : A Foundation for Analysis in The Health Science**, 2nd Edition, New York : John Wiley and Sons, p. 208-229.
- Departemen Kesehatan RI, 1995, **Farmakope Indonesia**, Edisi IV, Jakarta, hal. 4 - 6, 649 – 651
- Departemen Kesehatan RI, 1976, **Farmakope Indonesia**, Edisi III, Jakarta, hal. 6–8, 37 – 38, 354, 762 - 764.
- Dobetti, L., 2001, Fast Melting Tablets : Development and Technologies, **J. Pharm. Tech.**, Drug Delivery, p. 44 – 49.

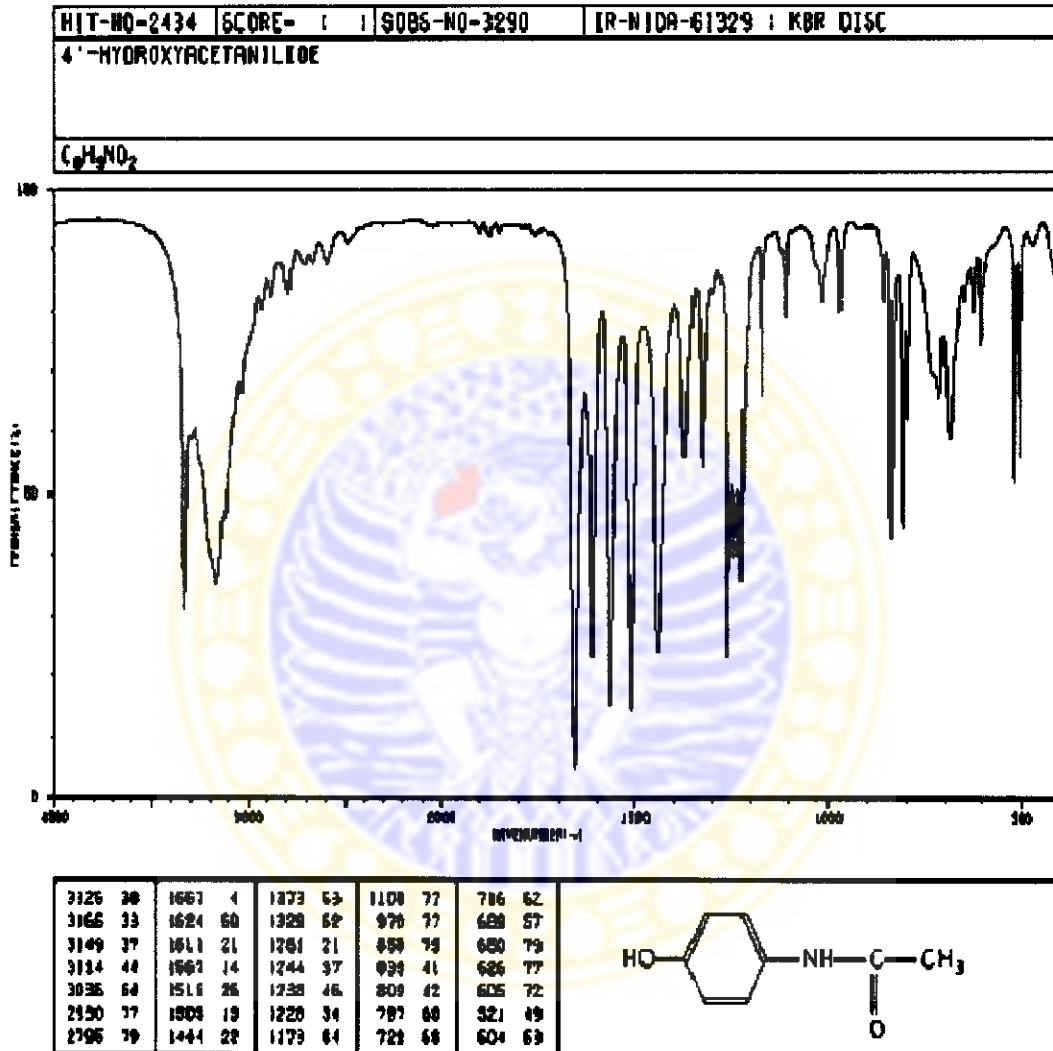
- Fonner, D. E., N. R. Anderson, G. S. Banker, 1990, **Granulation and Tablet Characteristics**, *in* : Liebermann, H. A., L. Lachman, (eds.), **Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets**, Vol. 2, New York : Marcel Dekker Inc., p. 245-254.
- Ganiswarna, S. G. (Ed.), 1995. **Farmakologi dan Terapi**, Edisi Keempat, Bagian Farmakologi Fakultas Kedokteran Universitas Indonesia, Jakarta, hal. 214-215.
- Gennaro, A. R., Ravin, L. J., G. W. Radebough, 1995. **Preformulation** (ed.), **Remington : The Science and Practice of Pharmacy**, 19th Edition, Vol. I, Easton, Pennsylvania : Mack Publishing Company, p. 1447 – 1462.
- Great Britain The Government of Health, 1993, **British Pharmacopeia**, London : HMSO, p. 616-617, 1084-1086.
- Great Britain The Government of Health, 2002, **British Pharmacopeia**, London : The Stationary Office, p. 815-817, 1095-1096, 1376-1381.
- Gunsel, W. C., C. J. Swartz, J. L. Kanig, 1970, **Tablets**, *in* : Lachman, L., Liebermann, H. A., J. L. Kanig, (ed.), **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**, London : Henry Kimpton, p. 305-325.
- Gunsel, W.C and Kanig, J.L., 1976, **Tablets**, *in* : Lachman, Lieberman, H.A and Kanig, J.L., **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**, 2nd Ed., Lea and Febriger, Philadelphia, p. 122-129, 328.
- Ispcorp, 2004. **Polyplasdone XL-10 Super Disintegrant for Quick Dissolve and Chewable Tablets** *in*: Pharmaceutical Technical Bulletin, Wayne, March 23, 2005.
- Izza, A., A. Khawla, 2004, **Fast Dissolving Tablet**, **J. Pharm. Patent**, *in* : <http://www.pharmcast.com/>
- Katzung, B.G., 2001. **Basic and Clinical Pharmacology**, Eight Edition, Terjemahan : Sjabana, D., dkk (Eds.), **Farmakologi Dasar dan Klinik**, Buku Dua, Jakarta : Penerbit Salemba Medika, p. 468.
- Kibbe, Arthur H, 2000. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**, Third Edition, London : The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association, p. 102-106.
- Klancke, J., 2003, **Dissolution Testing of Orally Disintegrating Tablet**, **J. Dissolution Technologies**.
- Kuchekar, B. S., A. C. Badhan, H. S. Mahajan, 2003, **Mouth Dissolving Tablets : A Novel Drug Delivery System**, **Pharma Times**, Vol. 35.

- Liebermann, H. A., A. S. Rankell, , 1986, Drying, *in* : *in* : Lachman, L., Liebermann, H. A., J. L. Kanig, , (ed.), **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**, 3rd Edition, Philadelphia : Lea & Febiger, p. 52.
- Marshall K., 1979. **Solid Oral Dosage Forms**, in Banker G.S. and Rhodes C.T. (Eds.), *Modern Pharmaceutics*, Vol. 7, Marcel Dekker Inc., New York and Basel, p. 369-373.
- Mc Evoy, G. K., 2002. **AHFS Drug Information**. Bethesda : American Society of Health System Pharmacist Inc, p.2016 - 2017.
- Meislich, H., Nechamkin, H., Sharefkin, J., Hademenos, G.J., 1999, **Schaum's outline of Theory and Problems of Organic Chemistry**, Third Edition, McGraw-Hill Companies Inc., USA.p. 230-255
- Parrot, E. L., 1971. **Pharmaceutical Technology, Fundamental Pharmaceutics**, 3rd Edition, Minnapolis USA : Burges Publishing Company, p. 73 – 86.
- Rowe, R.C., Sheskey, p.j., Weller, P.J., 2003. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**, Fourth Edition, London : The Pharmaceutical Press and the American Pharmaceutical Association, p.373-376, 386-388, 454-457, 581.
- Rudnic E., 1995. **Oral Solid Dosage Forms**, in Gennaro A.R. (Ed.), *Remington : The Science and Practice of Pharmacy*, 19th Edition, Vol.II, Marck Publishing Company, Easton, Pennsylvania 18042, p. 1615.
- Sheth, B. B., F. J. Bandelin, R. F. Shangraw, 1986. Compressed Tablets, *in* : Liebermann H. A., L. Lachman, , (eds.), **Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets**, Vol. 1, New York : Marcel Dekker Inc., p. 109 – 141.
- Silverstein, R. M., Bassler, G.C., Morrill, T.C.,1991. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**, fifth edition, John Wiley & Sons, Inc. Canada, p.91-164
- Skoog, D.A., 1985. **Principles of Instrument Analysis**, 3rd ed, Philadelphia: Saunders College Publishing.p. 315-351
- Voight R., 1984. **Buku Pelajaran Teknologi Farmasi**, UGM, Gajah Mada University Press, Edisi Kelima, Terjemahan : Dr. Soendani Noerono, Jurusan Farmasi FMIPA-ITB, p. 593-597.
- Wells, J. L., 1988. **Pharmaceutical Preformulation**. Cichester : Ellis-Horwood Ltd p.210.
- www.capricornpharma.com, 2002. OTC Pharmaceutical Products. **Consumer Healthcare Products**. Diakses tanggal 11 Desember 2005.
- www.aist.go.jp. Diakses tanggal 2 Juli 2006.

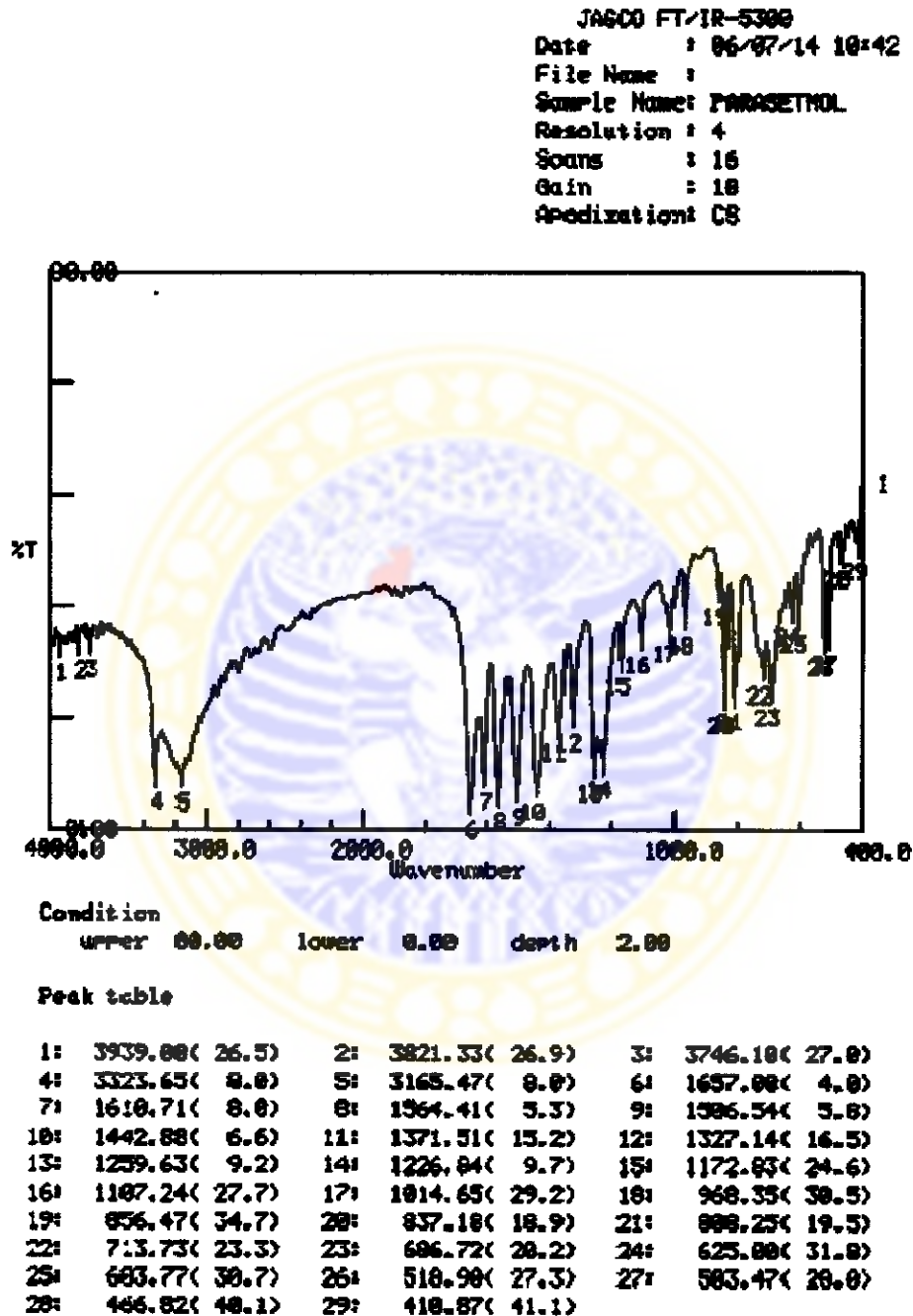
LAMPIRAN

LAMPIRAN 1

1. Spektrum Infra Merah Parasetamol
 - a. Pustaka

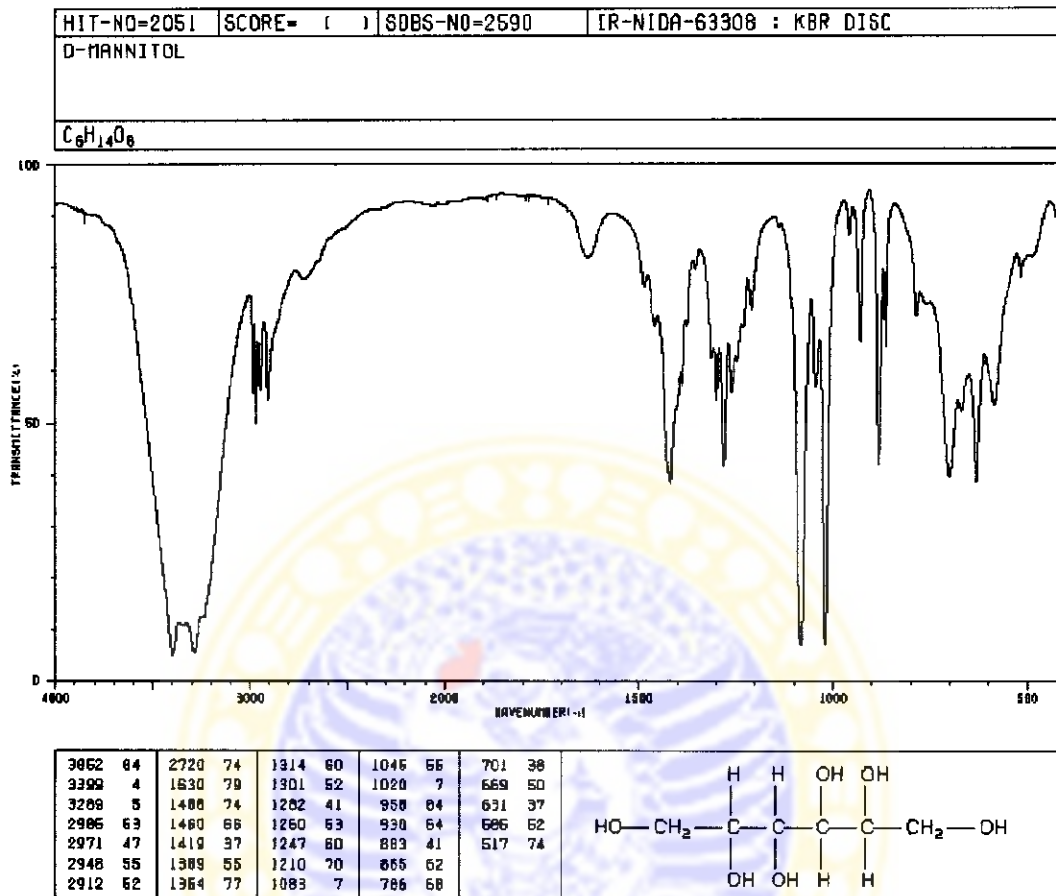


b. Hasil spectrum inframerah Parasetamol bahan baku dengan Jasco FT/IR-5300



2. Spektrum Infra Merah Manitol

a. Pustaka



- b. Hasil spectrum inframerah Manitol bahan baku dengan Jasco FT/IR-5300

JASCO FT/IR-5300

Date : 06/07/14 10:52

File Name :

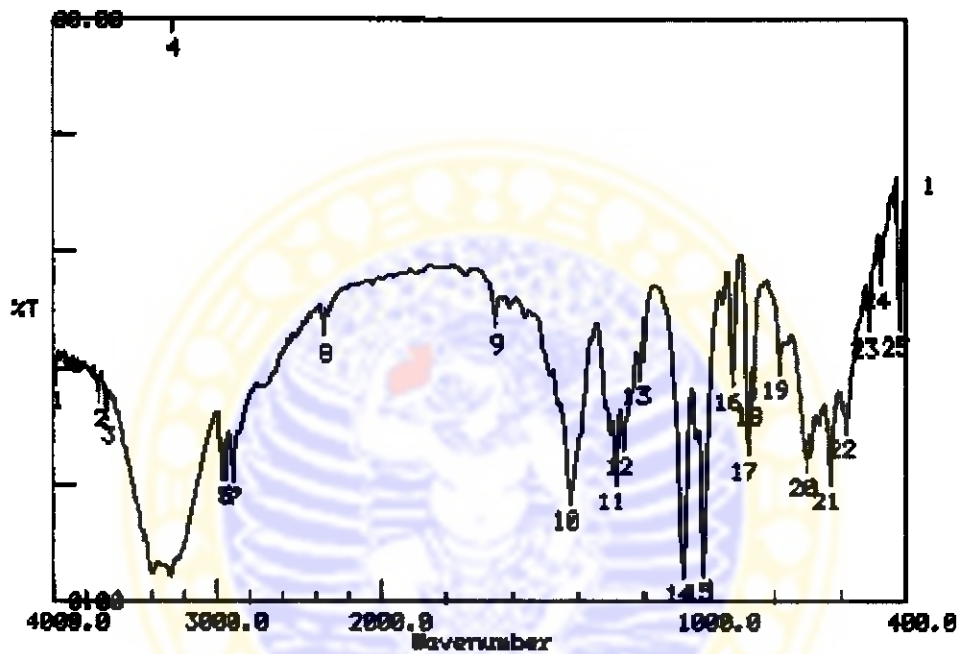
Sample Name: MANITOL

Resolution : 4

Scans : 16

Gain : 10

Apodization: CS



Condition
upper 80.00 lower 0.00 depth 2.00

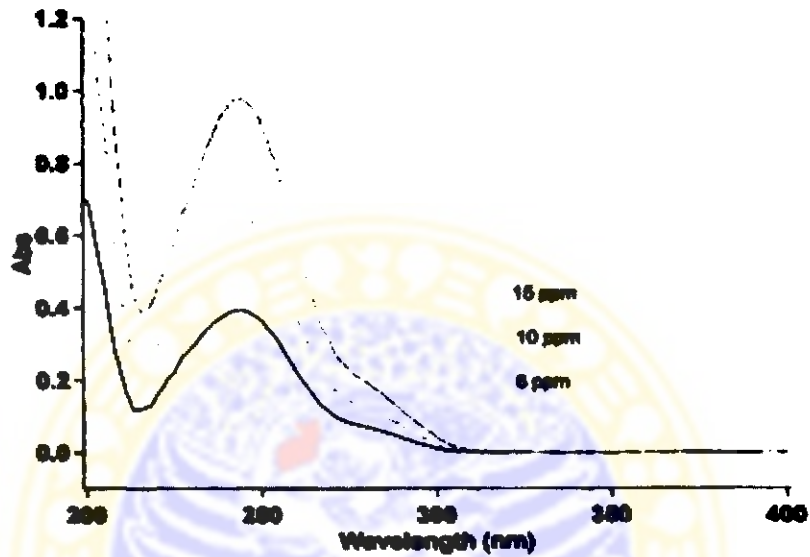
Peak table

1:	3981.43(31.6)	2:	3721.02(29.2)	3:	3678.87(26.8)
4:	3281.21(3.6)	5:	2970.64(18.4)	6:	2949.43(18.5)
7:	2983.13(18.2)	8:	2357.23(38.1)	9:	1655.07(39.2)
10:	1421.67(15.1)	11:	1282.78(17.6)	12:	1259.63(22.5)
13:	1209.48(32.3)	14:	1082.16(5.1)	15:	1028.44(5.3)
16:	929.77(31.5)	17:	881.55(21.8)	18:	864.19(29.5)
19:	765.10(33.1)	20:	700.22(19.6)	21:	638.78(17.6)
22:	582.55(24.9)	23:	513.11(38.8)	24:	476.46(45.2)
25:	418.59(39.8)				

LAMPIRAN 2

Panjang Gelombang Maksimum Parasetamol

Instrumen "Cary 60 Conv. UV/Visible Spectrophotometer"
16/05/20 12:05:19 Page 1 of 7



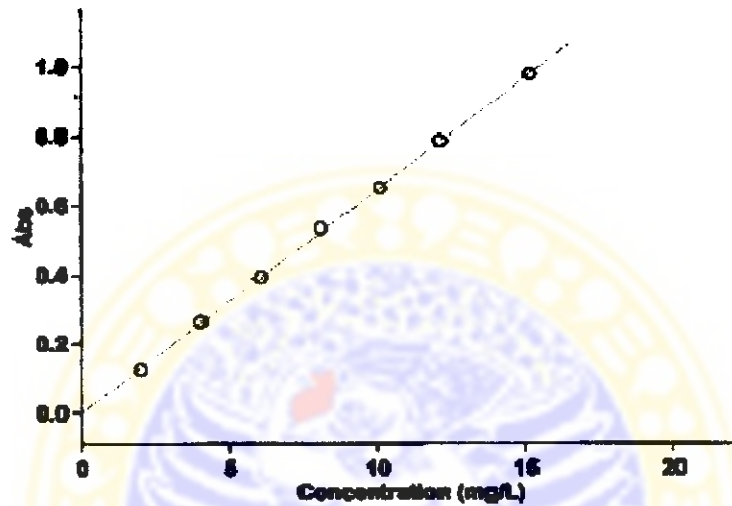
Kadar (ppm)	Panjang gelombang (nm)	Absorban
6	243.96	0.3929
10	243.96	0.6563
15	243.96	0.9763

LAMPIRAN 3

Persamaan Kurva Baku Parasetamol

Instrumen "Cary 80 Conc. UV-Visible Spectrophotometer"
 800008 12/26/15 Page 1 of 4

Fabraty/Pemerik/Pelatihan/Pemerik
 Universitas Padjadjaran
 Instrument Serial Number EL9910 - 3290



Persamaan Kurva Baku :

$$Y = 0,0646 x + 0,0015$$

$$r = 0,9998$$

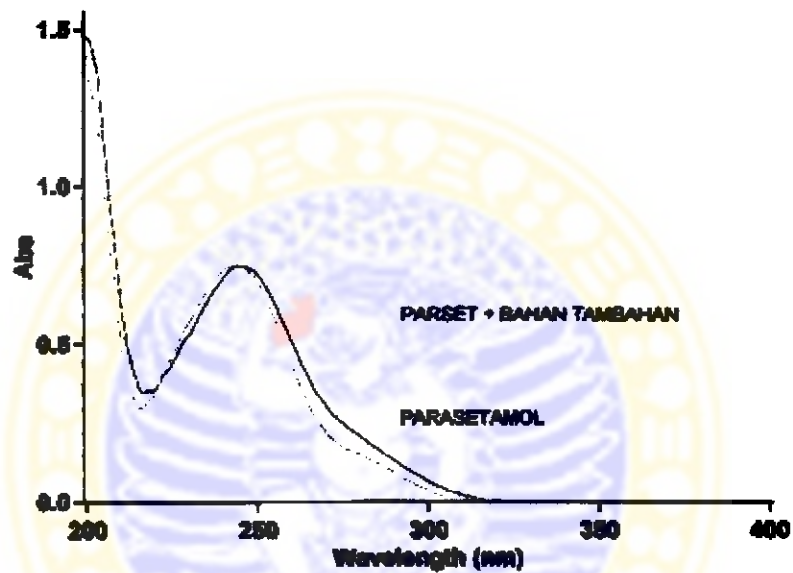
Standart	Konsentrasi (mg/L)	Absorban
1	2.024	0.1260
2	4.048	0.2640
3	6.072	0.3930
4	8.096	0.5348
5	10.120	0.6531
6	12.144	0.7864
7	15.180	0.9765

LAMPIRAN 4

Hasil Pemeriksaan Bahan Tambahan

Instrumen "Cary 50 Conc. UV Visible Spectrophotometer"
2009/08 112449 Page 1 of 2

Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi
Universitas Airlangga
Instrument Serial Number EL2018 - 3030



Nama sampel	Panjang gelombang (nm)	Absorban
Standart 10 ppm	243,93	0,7508
Standart 10 ppm + Bahan tambahan	245,03	0,7470

LAMPIRAN 5**Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul**

1. Hasil pemeriksaan moisture content granul (%)

FORMULA				
F0	F1	F2	F3	F4
1,34	0,71	1,34	0,99	0,84

2. Hasil Pemeriksaan kecepatan alir sebelum dicampur fase eksternal (g/s)

NO.	FORMULA				
	F0	F1	F2	F3	F4
1	22,73	20,02	20,02	21,29	21,75
2	20,83	22,25	21,29	21,75	20,01
3	19,31	22,25	20,01	20,01	21,75
Rata-rata	20,96	21,51	20,44	21,02	21,17
SD	1,71	1,28	0,74	0,90	1,00

3. Hasil Pemeriksaan sudut diam sebelum dicampur fase eksternal (derajat)

NO.	FORMULA				
	F0	F1	F2	F3	F4
1	16,48	23,10	21,35	23,30	21,37
2	16,48	22,50	21,09	17,45	20,19
3	17,45	22,22	20,38	23,30	19,92
Rata-rata	16,80	22,61	20,94	21,35	20,49
SD	0,56	0,45	0,50	3,38	0,77

4. Hasil Pemeriksaan kecepatan alir sesudah dicampur fase eksternal (g/s)

NO.	FORMULA				
	F0	F1	F2	F3	F4
1	26,32	30,32	29,41	27,78	30,31
2	29,41	29,43	30,31	28,58	29,41
3	32,26	29,43	31,25	27,78	32,26
Rata-rata	29,33	29,73	30,32	28,05	30,66
SD	2,97	0,51	0,92	0,46	1,46

5. Hasil Pemeriksaan sudut diam sesudah dicampur fase eksternal (derajat)

NO.	FORMULA				
	F0	F1	F2	F3	F4
1	17,10	19,65	18,92	20,38	19,14
2	16,39	21,09	18,92	21,09	20,82
3	15,95	21,37	17,45	20,38	19,65
Rata-rata	16,48	20,70	18,45	20,62	19,87
SD	0,58	0,92	0,85	0,41	0,81

6. Hasil pemeriksaan Jumlah Fines (%)

Formula	Berat granul (gram)	Serbuk hasil ayakan (gram)	Jumlah fines (%)
Formula0	35,0010	2,1961	6,27
Formula1	35,0045	3,9454	11,27
Formula2	35,0024	3,2953	9,41
Formula3	35,0016	3,1967	9,13
Formula4	35,0087	4,7232	13,49

7. Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Granul F0

No.	Bobot tablet (mg)	Absorban	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	%
1	400,7	0,2678	4,126	82,52	102,97
2	400,6	0,2692	4,147	82,94	103,52
3	400,1	0,2702	4,162	83,24	104,02
Rata-rata				82,9	103,50
SD				0,36	0,53
RSD				0,44	0,51

8. Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Granul F1

No.	Bobot tablet (mg)	Absorban	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	%
1	408,1	0,2539	3,911	78,22	97,79
2	407,3	0,2546	3,921	78,42	98,23
3	407,6	0,2514	3,873	77,46	96,96
Rata-rata				78,03	97,66
SD				0,51	0,64
RSD (%)				0,65	0,66

9. Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Granul F2

No.	Bobot tablet (mg)	Absorban	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	%
1	417,1	0,2636	4,061	81,22	101,42
2	417,3	0,2612	4,024	80,48	100,45
3	416,9	0,2542	3,915	78,30	97,82
Rata-rata				80,00	99,90
SD				1,52	1,86
RSD (%)				1,90	1,86

10. Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Granul F3

No.	Bobot tablet (mg)	Absorban	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	%
1	425,5	0,2480	3,820	76,40	95,51
2	425,4	0,2486	3,828	76,56	95,73
3	425,5	0,2529	3,894	77,88	97,36
Rata-rata				76,95	96,20
SD				0,81	1,01
RSD (%)				1,05	1,05

11. Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Granul F4

No.	Bobot tablet (mg)	Absorban	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	%
1	434,9	0,2591	3,992	79,84	99,77
2	435,2	0,2602	4,009	80,18	100,13
3	435,0	0,2625	4,044	80,88	101,05
Rata-rata				80,30	100,32
SD				0,53	0,66
RSD (%)				0,66	0,66

LAMPIRAN 6

Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol

1. Hasil uji ukuran tebal *orally disintegrating tablet* parasetamol (mm)

NO.	FORMULA				
	F0	F1	F2	F3	F4
1	2,5	2,6	2,7	2,8	2,9
2	2,5	2,6	2,7	2,8	2,9
3	2,5	2,6	2,7	2,8	2,9
4	2,5	2,6	2,7	2,8	2,9
5	2,5	2,6	2,7	2,8	2,9
Rata-rata	2,5	2,6	2,7	2,8	2,9
SD	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0

2. Hasil uji kekerasan *orally disintegrating tablet* parasetamol (kP)

NO.	FORMULA				
	F0	F1	F2	F3	F4
1	5,38	5,75	6,63	6,69	6,69
2	5,07	5,75	6,13	7,00	7,69
3	5,32	5,57	6,44	7,13	6,82
4	5,50	5,69	6,07	6,75	7,13
5	5,40	5,82	6,94	6,69	7,50
Rata-rata	5,33	5,72	6,44	6,85	7,17
SD	0,16	0,09	0,36	0,20	0,43

3. Hasil uji kerapuhan *orally disintegrating tablet* parasetamol (%)

NO.	FORMULA				
	F0	F1	F2	F3	F4
1	0,92	0,86	0,92	1,00	0,90
2	1,21	0,95	0,91	0,80	0,87
3	1,22	1,08	0,90	0,80	0,69
Rata-rata	1,12	0,96	0,91	0,87	0,82
SD	0,17	0,11	0,01	0,12	0,11

4. Hasil uji waktu disintegrasi *orally disintegrating tablet* parasetamol

NO.	FORMULA				
	F0	F1	F2	F3	F4
1	105	12	19	21	30
2	113	12	17	22	32
3	105	14	20	22	33
Rata-rata	107,67	12,67	18,67	21,67	31,67
SD	4,62	1,15	1,53	0,58	1,53

5. Hasil uji keseragaman kadar *orally disintegrating tablet* parasetamol formula 0

No.	Bobot tablet (mg)	Absorban	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	%
1	400,4	0,2662	4,107	82,14	102,57
2	400,7	0,2648	4,079	81,58	101,80
3	400,1	0,2604	4,012	80,24	100,27
Rata-rata				81,32	101,47
SD				0,98	1,15
RSD				1,20	1,14

6. Hasil uji keseragaman kadar *orally disintegrating tablet* parasetamol formula 1

No.	Bobot tablet (mg)	Absorban	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	%
1	406,6	0,2539	3,921	78,42	98,40
2	407,3	0,2546	3,873	77,46	97,03
3	406,2	0,2586	3,983	79,66	100,06
Rata-rata				78,51	98,50
SD				1,10	1,52
RSD				1,40	1,54

7. Hasil uji keseragaman kadar *orally disintegrating tablet* parasetamol formula 2

No.	Bobot tablet (mg)	Absorban	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	%
1	416,2	0,2528	3,893	77,86	97,43
2	415,9	0,2501	3,852	77,04	96,48
3	416,3	0,2478	3,816	76,32	95,48
Rata-rata				77,07	96,45
SD				0,77	1,00
RSD				1,00	1,04

8. Hasil uji keseragaman kadar *orally disintegrating tablet* parasetamol formula 3

No.	Bobot tablet (mg)	Absorban	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	%
1	425,1	0,2594	3,996	79,92	100,00
2	425,4	0,2553	3,932	78,64	98,33
3	425,1	0,2659	4,096	81,92	102,50
Rata-rata				80,16	100,28
SD				1,65	2,10
RSD				2,06	2,09

9. Hasil uji keseragaman kadar *orally disintegrating tablet* parasetamol formula 4

No.	Bobot tablet (mg)	Absorban	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	%
1	435,4	0,2601	4,006	80,12	100,01
2	435,1	0,2612	4,023	80,46	100,50
3	435,4	0,2616	4,031	80,62	100,64
Rata-rata				80,40	100,38
SD				0,26	0,33
RSD				0,32	0,33



Lampiran 7

Data Hasil Pengolahan Statistik Dengan SPSS 12.0

1. Hasil Analisis Statistik Uji Kekerasan Tablet

Oneway

Descriptives

KEKERASAN

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
0	5	5.3340	.16118	.07208	5.1339	5.5341	5.07	5.50
1	5	5.7160	.09370	.04190	5.5997	5.8323	5.57	5.82
2	5	6.4420	.36024	.16110	5.9947	6.8893	6.07	6.94
3	5	6.8520	.20130	.09002	6.6021	7.1019	6.69	7.13
4	5	7.1660	.42829	.19154	6.6342	7.6978	6.69	7.69
Total	25	6.3020	.74440	.14888	5.9947	6.6093	5.07	7.69

ANOVA

KEKERASAN

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	11.745	4	2.936	37.792	.000
Within Groups	1.554	20	.078		
Total	13.299	24			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: KEKERASAN

Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0	1	-.38200	.17629	.232	-.9095	.1455
	2	-1.10800*	.17629	.000	-1.6355	-.5805
	3	-1.51800*	.17629	.000	-2.0455	-.9905
	4	-1.83200*	.17629	.000	-2.3595	-1.3045
1	0	.38200	.17629	.232	-.1455	.9095
	2	-.72600*	.17629	.004	-1.2535	-.1985
	3	-1.13600*	.17629	.000	-1.6635	-.6085
	4	-1.45000*	.17629	.000	-1.9775	-.9225
2	0	1.10800*	.17629	.000	.5805	1.6355
	1	.72600*	.17629	.004	.1985	1.2535
	3	-.41000	.17629	.178	-.9375	.1175
	4	-.72400*	.17629	.004	-1.2515	-.1965
3	0	1.51800*	.17629	.000	.9905	2.0455
	1	1.13600*	.17629	.000	.6085	1.6635
	2	.41000	.17629	.178	-.1175	.9375
	4	-.31400	.17629	.411	-.8415	.2135
4	0	1.83200*	.17629	.000	1.3045	2.3595
	1	1.45000*	.17629	.000	.9225	1.9775
	2	.72400*	.17629	.004	.1965	1.2515
	3	.31400	.17629	.411	-.2135	.8415

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Homogeneous Subsets

KEKERASAN

Tukey HSD^a

FORMULA	N	Subset for alpha = .05		
		1	2	3
0	5	5.3340		
1	5	5.7160		
2	5		6.4420	
3	5		6.8520	6.8520
4	5			7.1660
Sig.		.232	.178	.411

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

2. Hasil Analisis Statistik Uji Kerapuhan Tablet Oneway

Descriptives

KERAPUHAN

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	% Confidence Interval Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
0	3	1.1167	.17039	.09838	.6934	1.5399	.92	1.22
1	3	.9633	.11060	.06386	.6886	1.2381	.86	1.08
2	3	.9100	.01000	.00577	.8852	.9348	.90	.92
3	3	.8667	.11547	.06667	.5798	1.1535	.80	1.00
4	3	.8200	.11358	.06557	.5379	1.1021	.69	.90
Total	15	.9353	.14446	.03730	.8553	1.0153	.69	1.22

ANOVA

KERAPUHAN

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.157	4	.039	2.903	.078
Within Groups	.135	10	.014		
Total	.292	14			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: KERAPUHAN

Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0	1	.15333	.09494	.521	-.1591	.4658
	2	.20667	.09494	.263	-.1058	.5191
	3	.25000	.09494	.137	-.0625	.5625
	4	.29667	.09494	.065	-.0158	.6091
1	0	-.15333	.09494	.521	-.4658	.1591
	2	.05333	.09494	.978	-.2591	.3658
	3	.09667	.09494	.842	-.2158	.4091
	4	.14333	.09494	.579	-.1691	.4558
2	0	-.20667	.09494	.263	-.5191	.1058
	1	-.05333	.09494	.978	-.3658	.2591
	3	.04333	.09494	.990	-.2691	.3558
	4	.09000	.09494	.872	-.2225	.4025
3	0	-.25000	.09494	.137	-.5625	.0625
	1	-.09667	.09494	.842	-.4091	.2158
	2	-.04333	.09494	.990	-.3558	.2691
	4	.04667	.09494	.986	-.2658	.3591
4	0	-.29667	.09494	.065	-.6091	.0158
	1	-.14333	.09494	.579	-.4558	.1691
	2	-.09000	.09494	.872	-.4025	.2225
	3	-.04667	.09494	.986	-.3591	.2658

Homogeneous Subsets

KERAPUHAN

Tukey HSD^a

FORMULA	N	Subset for alpha = .05
		1
4	3	.8200
3	3	.8667
2	3	.9100
1	3	.9633
0	3	1.1167
Sig.		.065

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

3. Hasil Analisis Statistik Uji Disintegrasi Tablet

Oneway

Descriptives

DISINTEGRASI

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	5% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
0	3	107.67	4.619	2.667	96.19	119.14	105	113
1	3	12.67	1.155	.667	9.80	15.54	12	14
2	3	18.67	1.528	.882	14.87	22.46	17	20
3	3	21.67	.577	.333	20.23	23.10	21	22
4	3	31.67	1.528	.882	27.87	35.46	30	33
Total	15	38.47	36.430	9.406	18.29	58.64	12	113

ANOVA

DISINTEGRASI

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	18524.400	4	4631.100	836.946	.000
Within Groups	55.333	10	5.533		
Total	18579.733	14			

Post Hoc Tests

Multiple Comparisons

Dependent Variable: DISINTEGRASI

Tukey HSD

(I) FORMULA	(J) FORMULA	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% Confidence Interval	
					Lower Bound	Upper Bound
0	1	95.000*	1.921	.000	88.68	101.32
	2	89.000*	1.921	.000	82.68	95.32
	3	86.000*	1.921	.000	79.68	92.32
	4	76.000*	1.921	.000	69.68	82.32
1	0	-95.000*	1.921	.000	-101.32	-88.68
	2	-6.000	1.921	.065	-12.32	.32
	3	-9.000*	1.921	.006	-15.32	-2.68
	4	-19.000*	1.921	.000	-25.32	-12.68
2	0	-89.000*	1.921	.000	-95.32	-82.68
	1	6.000	1.921	.065	-.32	12.32
	3	-3.000	1.921	.550	-9.32	3.32
	4	-13.000*	1.921	.000	-19.32	-6.68
3	0	-86.000*	1.921	.000	-92.32	-79.68
	1	9.000*	1.921	.006	2.68	15.32
	2	3.000	1.921	.550	-3.32	9.32
	4	-10.000*	1.921	.003	-16.32	-3.68
4	0	-76.000*	1.921	.000	-82.32	-69.68
	1	19.000*	1.921	.000	12.68	25.32
	2	13.000*	1.921	.000	6.68	19.32
	3	10.000*	1.921	.003	3.68	16.32

*. The mean difference is significant at the .05 level.

Homogeneous Subsets

DISINTEGRASI

Tukey HSD^a

FORMULA	N	Subset for alpha = .05			
		1	2	3	4
1	3	12.67			
2	3	18.67	18.67		
3	3		21.67		
4	3			31.67	
0	3				107.67
Sig.		.065	.550	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a. Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

LAMPIRAN 8

Tabel F

$\alpha = 0,05$

Denominator Degree of Freedom	Numerator Degree of Freedom								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	161.4	199.5	215.7	224.6	230.2	234.8	238.8	242.9	246.5
2	18.51	19.00	19.26	19.29	19.30	19.31	19.32	19.32	19.32
3	16.17	9.55	9.28	9.12	9.01	8.94	8.89	8.85	8.81
4	7.71	6.94	6.59	6.39	6.26	6.16	6.09	6.04	6.00
5	6.61	5.79	5.41	5.19	5.05	4.95	4.88	4.82	4.77
6	5.99	5.14	4.76	4.53	4.39	4.28	4.21	4.15	4.10
7	5.59	4.74	4.35	4.12	3.97	3.87	3.79	3.73	3.68
8	5.32	4.46	4.07	3.84	3.69	3.58	3.50	3.44	3.39
9	5.12	4.26	3.86	3.63	3.48	3.37	3.29	3.23	3.18
10	4.96	4.10	3.71	3.48	3.33	3.22	3.14	3.07	3.02
11	4.84	3.98	3.59	3.36	3.20	3.09	3.01	2.95	2.90
12	4.75	3.89	3.49	3.26	3.11	3.00	2.91	2.85	2.80
13	4.67	3.81	3.41	3.18	3.03	2.92	2.83	2.77	2.71
14	4.60	3.74	3.34	3.11	2.96	2.85	2.76	2.70	2.65
15	4.54	3.68	3.29	3.06	2.90	2.79	2.71	2.64	2.59
16	4.49	3.63	3.24	3.01	2.85	2.74	2.66	2.59	2.54
17	4.45	3.59	3.20	2.96	2.81	2.70	2.61	2.55	2.49
18	4.41	3.55	3.16	2.93	2.77	2.66	2.58	2.51	2.46
19	4.38	3.52	3.13	2.90	2.74	2.63	2.54	2.48	2.42
20	4.35	3.49	3.10	2.87	2.71	2.60	2.51	2.45	2.39
21	4.32	3.47	3.07	2.84	2.68	2.57	2.49	2.42	2.37
22	4.30	3.44	3.05	2.82	2.66	2.55	2.46	2.40	2.34
23	4.28	3.42	3.03	2.80	2.64	2.53	2.44	2.37	2.32
24	4.26	3.40	3.01	2.78	2.62	2.51	2.42	2.36	2.30
25	4.24	3.39	2.99	2.76	2.60	2.49	2.40	2.34	2.28
26	4.23	3.37	2.98	2.74	2.59	2.47	2.39	2.32	2.27
27	4.21	3.35	2.96	2.73	2.57	2.46	2.37	2.31	2.25
28	4.20	3.34	2.95	2.71	2.56	2.45	2.36	2.29	2.24
29	4.18	3.33	2.93	2.70	2.55	2.43	2.35	2.28	2.22
30	4.17	3.32	2.92	2.69	2.55	2.42	2.33	2.27	2.21
40	4.08	3.23	2.84	2.61	2.45	2.34	2.25	2.18	2.12
60	4.00	3.15	2.76	2.53	2.37	2.25	2.17	2.10	2.04
120	3.92	3.07	2.68	2.45	2.29	2.17	2.09	2.03	1.96
∞	3.84	3.00	2.60	2.37	2.21	2.10	2.01	1.94	1.88

LAMPIRAN 9

Table q

TABEL HARGA q PADA $\alpha = 0,05$

Error df	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	17.97	26.91	32.82	37.88	40.41	43.12	45.40	47.36	49.07	
2	6.08	8.33	9.80	10.88	11.74	12.44	13.03	13.54	13.99	
3	4.50	5.91	6.92	7.50	8.04	8.48	8.85	9.18	9.46	
4	3.93	5.04	5.76	6.20	6.71	7.05	7.35	7.60	7.83	
5	3.64	4.60	5.22	5.67	6.03	6.33	6.58	6.80	6.99	
6	3.46	4.34	4.90	5.30	5.63	5.90	6.12	6.32	6.49	
7	3.34	4.16	4.68	5.04	5.36	5.61	5.82	6.00	6.16	
8	3.26	4.04	4.53	4.89	5.17	5.40	5.60	5.77	5.92	
9	3.20	3.95	4.41	4.76	5.02	5.24	5.43	5.59	5.74	
10	3.15	3.88	4.33	4.65	4.91	5.12	5.30	5.46	5.60	
11	3.11	3.82	4.26	4.57	4.82	5.03	5.20	5.35	5.49	
12	3.08	3.77	4.20	4.51	4.75	4.95	5.12	5.27	5.39	
13	3.06	3.73	4.15	4.45	4.69	4.88	5.05	5.19	5.32	
14	3.03	3.70	4.11	4.41	4.64	4.83	4.99	5.13	5.25	
15	3.01	3.67	4.08	4.37	4.59	4.78	4.94	5.08	5.20	
16	3.00	3.65	4.05	4.33	4.56	4.74	4.90	5.03	5.15	
17	2.98	3.63	4.02	4.30	4.52	4.70	4.86	4.99	5.11	
18	2.97	3.61	4.00	4.28	4.49	4.67	4.82	4.96	5.07	
19	2.96	3.59	3.98	4.25	4.47	4.63	4.79	4.92	5.04	
20	2.95	3.58	3.96	4.23	4.45	4.62	4.77	4.90	5.01	
24	2.92	3.53	3.90	4.17	4.37	4.54	4.68	4.81	4.92	
30	2.89	3.49	3.85	4.10	4.30	4.46	4.60	4.72	4.82	
40	2.86	3.44	3.79	4.04	4.23	4.39	4.52	4.63	4.73	
60	2.83	3.40	3.74	3.98	4.16	4.31	4.44	4.55	4.65	
120	2.80	3.36	3.68	3.92	4.10	4.24	4.36	4.47	4.56	
∞	2.77	3.31	3.63	3.86	4.03	4.17	4.29	4.39	4.47	

LAMPIRAN 10**Table r**

Degrees of Freedom (DF)	5 Percent	1 percent
1	.997	1.000
2	.950	.999
3	.870	.959
4	.811	.917
5	.754	.834
6	.707	.834
7	.666	.778
8	.602	.765
9	.602	.735
10	.576	.706
11	.553	.661
12	.553	.684
13	.532	.661
14	.514	.641
15	.482	.606
16	.468	.590
17	.456	.575
18	.444	.561
19	.433	.549
20	.423	.537
21	.413	.526
22	.404	.515
23	.396	.505

LAMPIRAN 11

Sertifikat Analisis Parasetamol

常州华港制药有限公司检验报告单 (副本)

JIANGSU HUAGANG PHARMACEUTICALS CO., LTD CERTIFICATE OF ANALYSIS

品名: 对乙酰氨基酚 (扑热息痛)
 Product name: Acetaminophen (Paracetamol)
 批号: 0405132
 Batch No:
 质量标准: USP 25
 Standard:
 生产日期: 04-05-25
 Manufacturing date:
 检验日期: 04-05-25
 Analysis date:
 有效期至: 08-05-25
 Expiry date:
 数量: 25 KGS x 40 BOTTLES
 Quantity:

项目 (Items)	结果 (Results)	标准 (Specifications)
性状 (Character)	白色结晶性粉末 A white crystalline powder	白色结晶性粉末。在水中略溶，在乙醇中自由溶解，非常难溶于乙醚及二氯甲烷。 A white crystalline powder, sparingly soluble in water, freely soluble in alcohol, very slightly soluble in ether and in methylene chloride.
鉴别 (Identification)	A, B, C, D, E 呈正反应 A, B, C, D, E Positive	A, B, C, D, E 呈正反应 A, B, C, D, E Positive
熔点 (Melting points)	168.5-169.5 °C	168°C-172°C
水分 (Water)	0.10 %	< 0.5 %
炽灼残渣 (Residue on ignition)	0.02 %	< 0.1 %
氯化物 (Chloride)	< 0.01 %	< 0.01 %
硫酸盐 (Sulfate)	< 0.01 %	< 0.02 %
砷盐 (Arsenic)	符合规定 Complies	符合规定 Complies
重金属 (Heavy metals)	< 0.001 %	< 0.001 %
有机氟化物 (Organic fluorine substances)	符合规定 Complies	符合规定 Complies
对乙酰氨基酚 (Acetaminophen)	< 0.005 %	< 0.005 %
有关物质 (Related substances)	符合规定 Complies	符合规定 Complies
有机胺类杂质 (Organic amine related impurities)	符合规定 Complies	符合规定 Complies
含量 (Assay)	100.56 %	(按无水基计算应 99.0% - 101.0%) Calculated on the anhydrous basis between 99.0% and 101.0%

符合 USP 25 标准
 Complies with the requirements of the USP 25
 复核者: 化验员
 Corrector: 化验员
 检验员: 化验员
 Inspector: 化验员



LAMPIRAN 12

Sertifikat analisis manitol



LC 1 EEGQ

CERTIFICATE OF ANALYSIS/QUALITY

PAGE 1

PT SIGNA HUSADA

JALAN DAAN MOGOT KM 17

JAKARTA 11840

INDONESIA

PEARLITOL 160 C - MANNITOL 60

CUSTOMER.... SIGNA HUSADA/INDONES

450001 D

INVOICE..... VOP35T1
 TONNAGE..... 18.000 KG
 CONTRACT.... D31129A
 ORDER..... 12515
 BATCH..... E14SA
 MANUF&TESTED 21 MARCH 2005

EUROPEAN AND US PHARMACOPEIA

DESCRIPTION

WHITE CRYSTALLINE POWDER
 ODOURLESS, SWEET TASTE

APPEARANCE		CONFORM
MELTING POINT	DEG.	166
D-MANNITOL BY HPLC	%	99,2
IDENTIFICATION TEST - C		CONFORM
IDENTIFICATION TEST - A		CONFORM
LOSS ON DRYING	%	< 0,10
SPECIFIC ROT.MOLYBDATE	DEG	+ 139,8
SPECIFIC ROTATION(BORATE)	DEG.	+ 24,2
D-SORBITOL (H.P.L.C.)	%	0,8
REDUCIN.SUGAR.THIOSULPH.	ML	> 12,80
REDUCING SUGARS		CONFORM
APPEARANCE IN SOLUTION		CONFORM

NICKEL	PPM	< 1,00
LEAD	PPM	< 0,50
CONDUCTIVITY	MICS.CM	1
INFRA-RED		CONFORM
CHLORIDE	PPM	< 70
ACIDITY ML NAOH 0.020N/5G	ML	0,10
SULPHATE	PPM	< 100
ARSENIC	PPM	< 1,00
AMOUNT OF RELATED SUBSTANCES		CONFORM
MALTITOL	%	0,0
PARTICLE-SIZE BY LASER		
RESIDUE ON 500 MICRONS	%	1,5
RESIDUE ON 315 MICRONS	%	14
RESIDUE ON 40 MICRONS	%	90
TOTAL VIABLE COUNT	/10G	50
ESCHERICHIA COLI	ABS/2G	CONFORM
SALMONELLAE	ABS/10G	CONFORM
YEASTS + MOLDS	/10G	< 100

THIS LOT MEETS THE REQUIREMENTS OF E.P. AND USP OFFICIAL
MONOGRAPHS FOR MANNITOL

FACTORY LESTREM/VROMANT MICHEL , 8 APRIL 2005

Quality Assurance Manager

Certificate has an electronic signature.

LAMPIRAN 13

Sertifikat Analisis Primogel

YUNG ZIP CHEMICAL IND. CO., LTD.

58, Yu Shih Road
Yueh Industrial District
Tainan, Taiwan, 437
R. O. C.

TEL: 886-4-28818788, 28811344

FAX: 886-4-28812811

CERTIFICATE OF ANALYSIS

DST

(Sodium Starch Glycolate)

Lot No.: SSGY00181

Mfg. Date: Jan. 30, 2005

Analysis Following: USP 28-NF 23

Exp. Date: Jan. 29, 2010

ITEMS	SPECIFICATIONS	RESULTS
Description	A white, tasteless, odorless, relatively free-flowing powder.	Confirmed
Identification	USP 28/NF 23	Confirmed
Microbial limits	Salmonella E. Coli	Negative Negative
pH	Between 5.5 and 7.5	5.9
Loss on drying	Not more than 10.0 %	2.8 %
Iron	Not more than 0.002 %	Passed
Heavy metals	Not more than 0.002 %	Passed
Sodium chloride	Not more than 7.0 %	5.8 %
Assay	Sodium (Na) (2.8% to 4.2%)	3.1 %

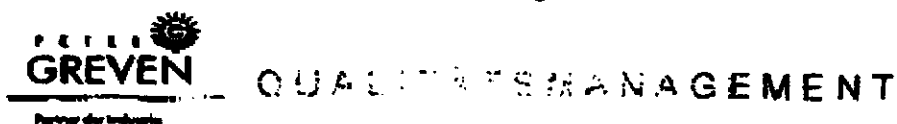
Conclusion : Passed

Chyang-Yde Wu
Chyang-Yde Wu
Supervisor, Quality Control

02/01/05
Date
02/16/2005/48853

LAMPIRAN 14

Sertifikat Analisis Magnesium Stearat



Partner der Industrie

CERTIFICATE OF ANALYSIS

customer: PT BRATACO
 contact person:
 FAX:
 your order-number: PTB-0545/VKL3 order-number: 3016022
 delivered on: 03.10.2003 quantity: 9000
 brand: LIGA MAGNESIUM STEARAT MF-2-V VEGETAL charge-no. C330299
 2003-09-18 2005-09-18

The product is in accordance with the USP29NF21/SP2000/Ph.Eur 4th ed./DAB10UP 14th ed./FCC 4 ed. ed.

parameter	unit	method	result
Identification A	°C	Ph.Eur	00
Identification A	inert reaction	USP&F	passes test
Identification B	inert on blue GC	USP&F	reference match
Acidity or	ml 0,1N HCl	Ph.Eur	<0,5
Alkalinity	ml 0,1N NaOH	Ph.Eur	<0,5
Heavy metals on Pb	ppm	JP	<0
Lead	ppm	BAE 200-B	<1
Cadmium	ppm	BAE 200-B	<1
Mercury	ppm	BAE 200-B	<1
Chloride	%	Ph.Eur	<0,1
Sulfur	%	Ph.Eur	<0,5
Acid value of the fatty acid	mg KOH/g	Ph.Eur	204,0
Relative content of stearic acid	%	USP&F	66,7
Rel. cont. of stearic and palmitic acid	%	USP&F	66,0
Aerobic microbial count	cfu/g	USP&F	10
Molds & Yeasts	cfu/g	USP&F	<10
Bacterial count	cfu/g	USP&F	absent
Bacteriologic species	cfu/g	USP&F	absent
Organic volatile impurities		USP&F	meets USP&F
Loss on drying	%	BAE 600	3,0
Respiration content	%	BAE 200 o	4,0
Free fatty acid	%	BAE 400	0,0
Slime content at 200 mesh	%	BAE 600	0,3
Bulk density tapped	g/ml	BAE 011a	0,35
specific surface area BET	cm ² /g	USP&F	7,0

Venclo, 23.10.03

The dates of the above mentioned delivery are based upon careful test according to the guidelines of our quality assurance system. They do not release the customer from entry control. Besides we do not guarantee special properties for concrete applications.

This certificate was issued by EDV and does not bear a signature

Peter Greven Headland

Edvachant : :

NUG22MPJ Venclo

