

SKRIPSI

DEVY MAHASARI

**PENGARUH KADAR PRIMOGEL TERHADAP
MUTU FISIK *ORALLY DISINTEGRATING TABLET*
PARASETAMOL YANG DIBUAT DENGAN METODE
CETAK LANGSUNG**



F 10 07

1/06

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

Lembar Pengesahan

**PENGARUH KADAR PRIMOGEL TERHADAP
MUTU FISIK *ORALLY DISINTEGRATING TABLET*
PARASETAMOL YANG DIBUAT DENGAN METODE
CETAK LANGSUNG**

SKRIPSI

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

2006

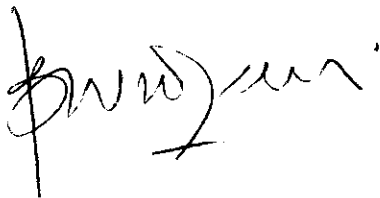
Oleh :

Devy Mahasari
NIM : 050210164 E

Skripsi ini telah disetujui
Tanggal 18 September 2006

Oleh :

Pembimbing Utama



Drs. Bambang Widjaja, MSi., Apt.
NIP. 130 809 081

Pembimbing Serta



M. Agus S. R., SSi., MSi., Apt.
NIP. 132 133 959

KATA PENGANTAR

Bismillahirrahmanirrahim,

Segala puji syukur saya panjatkan kehadiran Allah SWT atas rahmat dan karunia-Nya yang menjadikan skripsi yang berjudul **“Pengaruh Kadar Primogel terhadap Mutu Fisik *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol yang Dibuat dengan Metode Cetak Langsung”** dapat selesai dengan sebaik – baiknya. Oleh karena itu saya mengucapkan terima kasih yang sebesar – besarnya kepada semua pihak yang terlibat, yaitu kepada:

1. Bapak Drs. Bambang Widjaja, M.Si, Apt. dan bapak M. Agus Syamsur Rijal, S.Si, M.Si, Apt. selaku dosen pembimbing yang telah banyak menyediakan waktu, tenaga dan pikiran untuk membimbing dan mengarahkan sehingga skripsi ini dapat diselesaikan.
2. Bapak Drs. H. Achmad Radjaram, Apt. dan ibu Dra. Tristiana Erawati, M.Si., Apt. selaku dosen penguji yang telah berkenan memeriksa dan memberi saran untuk kesempurnaan skripsi ini.
3. Bapak Prof. Dr. Noor Cholies Zaini selaku Dekan Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya, atas kesempatan diberikan kepada saya untuk mengikuti pendidikan program sarjana.
4. Bapak Dr. Bambang Prajogo E.W., MS., Apt. selaku dosen wali yang telah banyak membimbing dan memberi masukan dan nasihat selama saya menempuh pendidikan sarjana ini.
5. Segenap dosen pengajar Fakultas Farmasi Universitas Airlangga Surabaya yang telah mendidik dan mengajarkan ilmu pengetahuan serta segenap staf dan karyawan yang banyak membantu sehingga saya dapat menyelesaikan pendidikan sarjana.
6. Kepala Laboratorium Teknologi Farmasi, Analisis Farmasi dan Sintesis, serta Kepala Laboratorium Dasar Bersama atas segala fasilitas yang diberikan selama pengerjaan skripsi ini.
7. Keluargaku tersayang, Papa, Mama, Adik – adikku, Ibu’, dan semuanya, atas doa dan dukungan yang senantiasa mengalir sehingga pendidikan dan skripsi ini dapat selesai tepat waktu. Bapak dan adik kecilku, you’re unchangeable.

8. Penghuni ODT : Ririn, Nina, Widya, Nazib, Indah, Venny, Pio, Ani, Feby, Tri, Nyit, Zimy, dan Fia. Penghuni TekFar lain : Hendra, Deni, Alin, Iwa, Evi, Cici, Indri, Frida, Mba' Win, Dian, Yenny, Hana, Indri, Cisma, Cindy, dan semuanya, terima kasih atas bantuan dan kerjasamanya.
9. Karyawan Lab. Teknologi Farmasi : Pak Har, Pak Pri, dan Bu Ari, juga Pak Iwan, atas segala bantuan dan do'a yang diberikan.
10. Segenap angkatan 2002 terutama Non Reg Genap, terima kasih teman dan 'Happy S.Farm'.
11. Dan semua pihak yang telah membantu dalam penyelesaian skripsi ini.

Menyadari bahwa skripsi ini masih banyak kekurangan dan jauh dari kesempurnaan, maka segala kritik dan saran dari semua pihak akan saya terima dengan segala kerendahan hati.

Akhir kata, semoga Allah SWT membalas kebaikan semuanya dengan pahala yang berlipat ganda dan semoga skripsi ini bermanfaat bagi kemajuan ilmu farmasi dan almamater tercinta Fakultas Farmasi Universitas Airlangga.

Surabaya, Agustus 2006

Penyusun

RINGKASAN

Pengaruh Kadar Primogel terhadap Mutu Fisik *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol yang Dibuat dengan Metode Cetak Langsung

Orally Disintegrating Tablet (ODT) merupakan tablet yang cepat hancur dan terdispersi dalam saliva tanpa membutuhkan bantuan air untuk menelan. Sediaan ini bermanfaat bagi pasien yang mengalami kesulitan menelan tablet konvensional, seperti pasien pediatri dan geriatri.

Penelitian telah dilakukan untuk mengetahui pengaruh kadar Primogel sebagai disintegran terhadap mutu fisik *Orally Disintegrating Tablet* yang dibuat dengan metode cetak langsung. Kadar Primogel yang diteliti adalah 2 %, 4 %, 6 %, dan 8 %. Komposisi ODT yang dibuat terdiri atas Parasetamol sebagai bahan aktif, Manitol dan Avicel PH 102 sebagai pengisi, Primogel sebagai disintegran, dan Magnesium Stearat sebagai pelubrikan.

Pada awal penelitian dilakukan pemeriksaan kualitatif bahan baku (organoleptis, reaksi warna, titik lebur, dan spektrum infra merah), *scanning* panjang gelombang maksimum, *scanning* pengaruh bahan tambahan terhadap absorpsi bahan aktif, serta pembuatan kurva baku parasetamol. Sebelum dicetak, dilakukan pemeriksaan karakteristik serbuk massa cetak untuk memastikan kelayakannya untuk dicetak. Serbuk massa cetak ditimbang dan dicetak satu persatu menggunakan *Hydraulic press* pada tekanan 1 ton selama 3 detik dengan diameter 13 mm.

Pemeriksaan mutu fisik ODT yang dilakukan meliputi kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur, serta penetapan kadar tablet. Hasil yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan metode Analisis Varian (ANOVA) satu arah jenis rancangan *Completely Randomized Design* (CRD) dengan derajat kepercayaan (α) 0,05 untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan bermakna dan uji *Honestly Significant Difference* (HSD test) untuk mengetahui formula mana yang berbeda bermakna jika hasil F hitung lebih besar dari F tabel.

Pemeriksaan mutu fisik yang dilakukan memberikan hasil kekerasan 7,63 – 8,52 kP, kerapuhan 0,87 – 0,69 %, dan waktu hancur 12,3 – 24,0 detik. Hasil tersebut menunjukkan bahwa kelima formula telah memenuhi persyaratan sediaan yang ditetapkan, yaitu kerapuhan dan waktu hancur tablet. Walaupun kekerasan tablet melebihi persyaratan, namun tablet yang dihasilkan memiliki ketahanan fisik yang lebih baik dan waktu hancur yang cepat. Dari analisis statistik diperoleh hasil yang beragam, terutama waktu hancur ODT dari seluruh formula memiliki perbedaan bermakna.

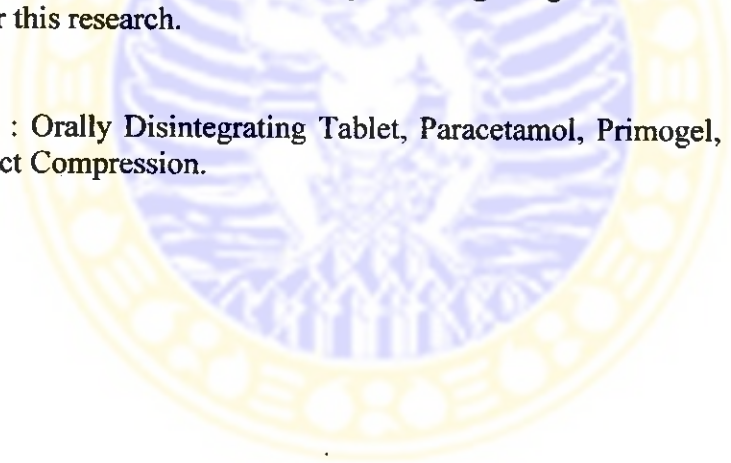
Secara keseluruhan, formula I dengan kadar Primogel 2 % sebagai disintegran diketahui menghasilkan *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol dengan mutu fisik yang baik.

ABSTRACT

Effect of Primogel as Disintegrant in a Various Concentration to the Physical Properties of Direct Compressible Paracetamol Orally Disintegrating Tablet

Orally Disintegrating Tablets (ODT) are tablet which disintegrate rapidly within a few second when placed upon the tongue and could be swallowed without water. It is made to help patients who may have difficulties swallowing conventional tablet, especially paediatric and geriatric. A research about physical properties of ODT which contain Primogel in a various concentration (2 %, 4 %, 6 %, and also 8 %) was observed. The physical properties observed including hardness, friability, and disintegration time. This ODT contains Active Pharmaceutical Ingredient (API) Paracetamol, Mannitol and Cellulose Microcrystalline (Avicel PH 102) as a diluents, Primogel as a disintegrant, and Magnesium Stearate as a lubricant. It was manufactured using direct compression method. The results of physical properties evaluation was analyzed statistically using 95 % confidence interval with one way Completely Randomized Design (ANOVA) and Honestly Significant Difference Test. The results showed that there was significant difference in physical properties among the formula. The formula contained 2 % Primogel as a disintegrant which resulted an appropriate hardness, friability, and disintegration time as a good Orally Disintegrating Tablet was the optimum formula for this research.

Keywords : Orally Disintegrating Tablet, Paracetamol, Primogel, Disintegration Time, Direct Compression.

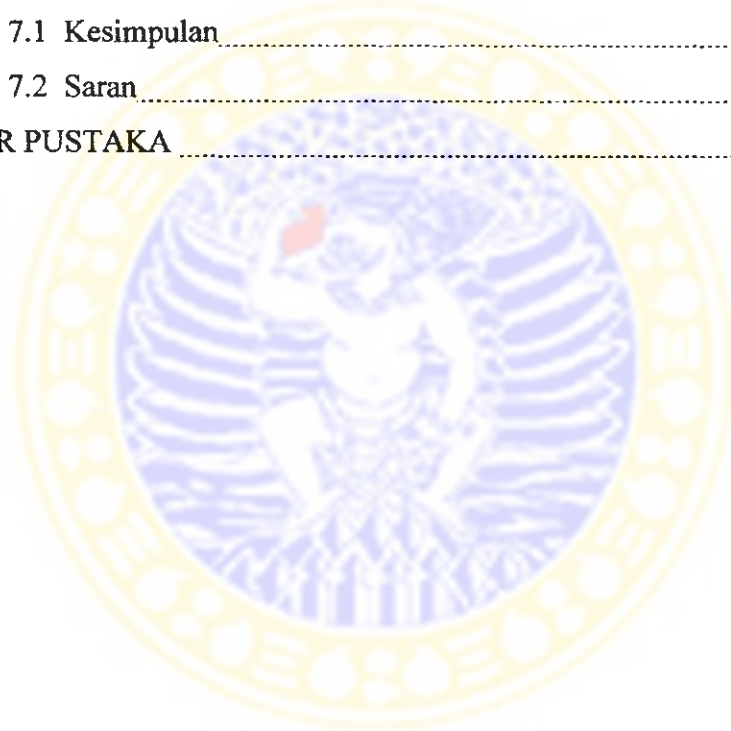


DAFTAR ISI

	Halaman
KATA PENGANTAR	iii
RINGKASAN	v
ABSTRACT	vi
DAFTAR ISI	vii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR GAMBAR	xi
DAFTAR LAMPIRAN	xii
BAB I. PENDAHULUAN	
1.1 Latar Belakang	1
1.2 Rumusan Masalah	3
1.3 Hipotesis Penelitian	4
1.4 Tujuan Penelitian	4
1.5 Manfaat Penelitian	4
BAB II. TINJAUAN PUSTAKA	
2.1 Tinjauan tentang <i>Orally Disintegrating Tablet</i>	5
2.2 Tinjauan tentang Disintegran	7
2.3 Tinjauan tentang Cetak Langsung	9
2.4 Tinjauan tentang Karakteristik Serbuk Massa Cetak	10
2.5 Tinjauan tentang Mutu Fisik Tablet	
2.5.1 Kekerasan Tablet	11
2.5.2 Kerapuhan Tablet	11
2.5.3 Waktu Hancur Tablet	11
2.5.4 Keseragaman Ukuran Tablet	12
2.6 Tinjauan tentang Bahan Penelitian	
2.6.1 Parasetamol	12
2.6.2 Manitol	13
2.6.3 Cellulose Microcrystalline (Avicel PH 102)	14
2.6.4 Sodium Starch Glycolate (Primogel)	16
2.6.5 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	
4.3.1 Pemeriksaan Kualitatif Bahan Baku.....	21
4.3.2 Formula Sediaan ODT Parasetamol.....	24
4.3.3 Prosedur Pembuatan.....	24
4.4 Pemeriksaan Karakteristik Serbuk Massa Cetak	
4.4.1 Kemampuan Alir dan Sudut Diam.....	25
4.4.2 Keseragaman Kadar Parasetamol dalam Serbuk Massa Cetak.....	25
4.5 Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet	
4.5.1 Uji Kekerasan Tablet.....	27
4.5.2 Uji Kerapuhan Tablet.....	27
4.5.3 Uji Waktu Hancur Tablet.....	27
4.5.4 Keseragaman Ukuran Tablet.....	28
4.5.5 Keseragaman Kadar Parasetamol dalam Tablet.....	28
4.6 Analisa Statistik.....	29
BAB V. HASIL PENELITIAN	
5.1 Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian	
5.1.1 Parasetamol.....	30
5.1.2 Manitol.....	31
5.1.3 Avicel PH 102.....	31
5.1.4 Primogel.....	32
5.1.5 Magnesium Stearat.....	32
5.2 Pemeriksaan Karakteristik Serbuk Massa Cetak.....	33
5.3 Pemeriksaan Keseragaman Kadar Parasetamol	
5.3.1 Pembuatan Kurva Baku.....	33
5.3.2 Pemeriksaan pengaruh Bahan Tambahan terhadap Serapan Larutan Parasetamol.....	34

5.3.3 Pemeriksaan Keseragaman Kadar Parasetamol dalam Serbuk Massa Cetak	34
5.4 Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet.....	34
5.5 Pemeriksaan Keseragaman Kadar Parasetamol dalam Tablet...	37
5.6 Analisis Statistik Mutu Fisik ODT Parasetamol	
5.6.1 Analisis Statistik Kekerasan ODT Parasetamol	37
5.6.2 Analisis Statistik Kerapuhan ODT Parasetamol	38
5.6.3 Analisis Statistik Waktu Hancur ODT Parasetamol	39
BAB VI. PEMBAHASAN	40
BAB VII. KESIMPULAN DAN SARAN	
7.1 Kesimpulan	45
7.2 Saran	45
DAFTAR PUSTAKA	46

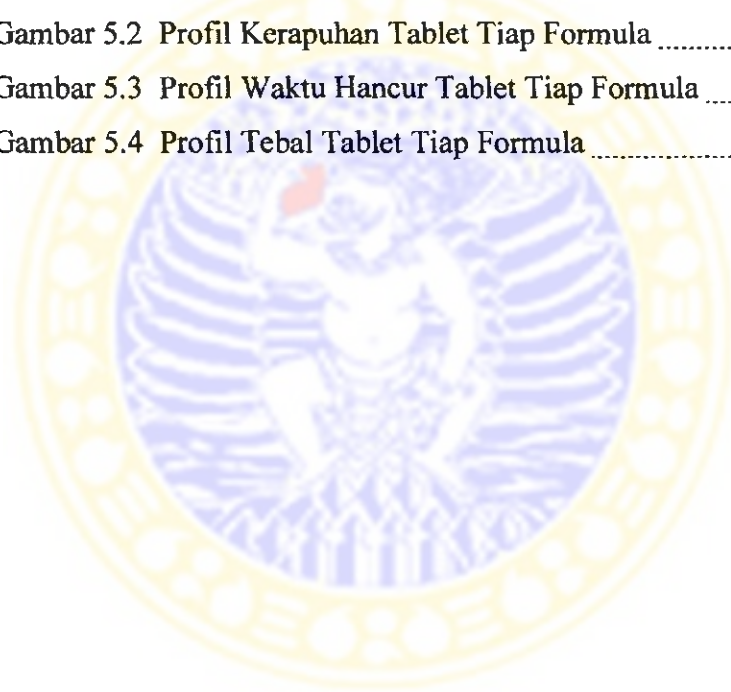


DAFTAR TABEL

	Halaman
Tabel II.1 Hubungan Sudut Diam dengan Kemampuan Alir	10
Tabel II.2 Beberapa macam Avicel yang umum digunakan	15
Tabel IV.1 Rancangan Formula Sediaan ODT Parasetamol	24
Tabel V.1 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Parasetamol	30
Tabel V.2 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Manitol	31
Tabel V.3 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Avicel PH 102	31
Tabel V.4 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Primogel	32
Tabel V.5 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Magnesium Stearat	32
Tabel V.6 Hasil Pemeriksaan Karakteristik Serbuk Massa Cetak	33
Tabel V.7 Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Parasetamol	34
Tabel V.8 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet	34
Tabel V.9 Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Parasetamol dalam Tablet	37
Tabel V.10 Perbandingan Hasil Analisis Statistik Kekerasan Tablet	38
Tabel V.11 Perbandingan Hasil Analisis Statistik Kerapuhan Tablet	38
Tabel V.12 Perbandingan Hasil Analisis Statistik Waktu Hancur Tablet	39

DAFTAR GAMBAR

	x
Gambar 2.1 Mekanisme disintegran yang mengembang dalam tablet	8
Gambar 2.2 Struktur Kimia Parasetamol	12
Gambar 2.3 Struktur Kimia Manitol	13
Gambar 2.4 Struktur Kimia Avicel PH 102	14
Gambar 2.5 Struktur Kimia Primogel	16
Gambar 2.6 Struktur Kimia Magnesium Stearat	17
Gambar 3.1 Bagan Kerangka Konseptual	20
Gambar 5.1 Profil Kekerasan Tablet Tiap Formula	35
Gambar 5.2 Profil Kerapuhan Tablet Tiap Formula	35
Gambar 5.3 Profil Waktu Hancur Tablet Tiap Formula	36
Gambar 5.4 Profil Tebal Tablet Tiap Formula	36



DAFTAR LAMPIRAN

		Halaman
Lampiran 1	Sertifikat Analisis Parasetamol	49
Lampiran 2	Sertifikat Analisis Manitol	50
Lampiran 3	Sertifikat Analisis Primogel	51
Lampiran 4	Sertifikat Analisis Magnesium Stearat	52
Lampiran 5	Spektrum Infra Merah Parasetamol	53
Lampiran 6	Spektrum Infra Merah Manitol	54
Lampiran 7	Spektra Parasetamol pada Panjang Gelombang Maksimum ..	55
Lampiran 8	Kurva Baku Parasetamol	56
Lampiran 9	Spektrum Pengaruh Bahan Tambahan	57
Lampiran 10	Hasil Pemeriksaan Sifat Alir dan Sudut Diam	58
Lampiran 11	Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Parasetamol dalam Serbuk Massa Cetak	59
Lampiran 12	Hasil Pemeriksaan Kekerasan dan Kerapuhan Tablet	61
Lampiran 13	Hasil Pemeriksaan Waktu Hancur dan Tebal Tablet	62
Lampiran 14	Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Parasetamol dalam Tablet	63
Lampiran 15	Hasil Analisis Statistik Pemeriksaan Kekerasan Tablet	65
Lampiran 16	Hasil Analisis Statistik Pemeriksaan Kerapuhan Tablet	66
Lampiran 17	Hasil Analisis Statistik Pemeriksaan Waktu Hancur Tablet ..	67
Lampiran 18	Tabel r	68
Lampiran 19	Tabel f	69
Lampiran 20	Tabel q	70

BAB I PENDAHULUAN

1.1 Latar Belakang

Tablet adalah sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi. Umumnya tablet kempa mengandung bahan pengisi, pengikat, disintegran, lubrikan, dan glidan, dapat juga mengandung zat warna yang diizinkan, bahan pengaroma serta pemanis (DepKes RI, 1995). Keuntungan tablet antara lain mudah diproduksi, nyaman digunakan, dosisnya tepat, lebih stabil daripada sediaan cair, lebih tahan terhadap kerusakan daripada kapsul, dan lebih aman dibandingkan sediaan parenteral (Gohel & Jogani, 2005).

Namun penggunaan tablet konvensional sangat tidak nyaman bagi pasien geriatri, pediatri, dan pasien dengan kondisi tertentu yang mengalami kesulitan menelan seperti pada penderita batuk persisten dan *motion sickness*. Untuk mengatasi masalah tersebut, dibuat inovasi baru sediaan tablet yang disebut *Orally Disintegrating Tablet* (ODT) yang segera hancur atau terlarut dalam saliva ketika diletakkan di rongga mulut (Joshi & Duriez, 2004).

Orally Disintegrating Tablet (ODT) adalah sediaan tablet mengandung bahan obat yang dibuat agar cepat hancur dan terdispersi dalam saliva selama beberapa detik sehingga mudah ditelan tanpa membutuhkan air minum, memiliki rasa yang enak, serta tidak atau sangat sedikit meninggalkan residu pada rongga mulut (Brown, 2005 ; Murhammer *et al.*, 2004).

Sasaran sediaan ini meliputi pasien disfagia yang mengalami kesulitan menelan, pasien pediatri dan geriatri yang menghendaki tablet mudah ditelan, pasien yang sedang dalam perjalanan yang sulit mendapatkan air, serta pasien dengan kepatuhan rendah (Akina, 2005).

Metode pembuatan sediaan ODT antara lain : *freeze drying*, *moulding*, cetak langsung, sublimasi, *spray drying*, dan granulasi basah. Tablet yang dihasilkan dengan metode tersebut diatas, kecuali metode cetak langsung dan granulasi basah memiliki ketahanan fisik yang rendah sehingga hanya dapat dikemas dengan blister, jumlah tablet dalam satu batch terbatas, serta dibutuhkan peralatan khusus untuk produksi tabletnya (Kuchekar *et al.*, 2003).

Pada metode granulasi basah dibutuhkan biaya, waktu, ruang, dan tenaga lebih karena tahap pembuatannya panjang, serta tidak sesuai untuk bahan yang tidak stabil terhadap suhu tinggi (www.pharmpedia.com, 2005), walaupun tablet yang dihasilkan memiliki ketahanan fisik bagus sehingga dapat dikemas secara multi tablet (Akina, 2005).

Diantara metode yang tersebut diatas, cetak langsung merupakan metode pembuatan sediaan ODT yang paling mudah karena menggunakan peralatan konvensional, tahap produksinya singkat, sesuai untuk bahan aktif dosis rendah serta bahan aktif yang tidak stabil terhadap suhu tinggi dan kelembaban, meskipun pada umumnya bahan tambahan yang diperlukan relatif mahal dan ketahanan fisik tablet yang dihasilkan relatif rendah (Kuchekar *et al.*, 2003).

Sediaan ODT dirancang untuk cepat hancur dalam rongga mulut. Untuk mempercepat waktu hancurnya, maka kedalam formula perlu ditambahkan disintegran atau "super disintegran" seperti croscarmellose sodium (Ac-Di-Sol), sodium starch glycolate (Primogel), dan crosspovidone (Polyplasdone). Keuntungan penggunaan "super disintegran" dalam formulasi sediaan ODT antara lain lebih efektif pada konsentrasi rendah dan pada pemberian secara intragranular, serta tidak mempengaruhi sifat alir dan kompresibilitas bahan lain (Carter, 2003).

Sodium starch glycolate (primogel) merupakan garam natrium karboksimetil eter dari amilum yang dimurnikan. Penggunaannya dianjurkan pada formulasi sediaan tablet yang dibuat dengan metode cetak langsung dan granulasi basah. Proses disintegrasinya terjadi karena adanya *uptake* air yang sangat cepat sehingga tablet akan mengembang dan pecah. Adanya bahan hidrofob dalam formula dan peningkatan tekanan kompresi terhadap tablet tidak akan mempengaruhi waktu disintegrasinya (www.nbent.com, 2005). Kadarnya sebagai disintegran 2 – 8 % dengan kadar optimal 4 % (Carter, 2003 ; Rowe *et al.*, 2003).

Parasetamol merupakan antiinflamasi non steroid yang digunakan secara luas di Indonesia. Umumnya sebagai analgesik dan antipiretik, sakit kepala, serta nyeri ringan sampai sedang. Namun penggunaan Parasetamol dosis tinggi dalam waktu lama dapat menimbulkan efek samping hepatotoksik (Wilmana, 1995). Dosis ODT parasetamol sebagai antipiretik dan analgesik pada pediatri usia 2 – 4 tahun adalah 80 mg, sedangkan untuk usia 6 – 11 tahun sebesar 160 mg (www.capricornpharma.com, 2005).

Parasetamol merupakan serbuk kristalin yang memiliki sifat deformasi elastis dan ikatan antar partikelnya lemah sehingga cenderung terjadi *capping* setelah dicetak menjadi tablet. Oleh karena itu, kedalam formula ditambahkan Avicel. Kompresi terhadap campuran avicel dengan bahan lain yang dapat dicetak langsung menunjukkan bahwa avicel dapat bertindak sebagai pengikat kering dan dapat meningkatkan kompresibilitas bahan lain, dalam hal ini parasetamol. Untuk metode cetak langsung dipilih jenis Avicel PH 102 karena memiliki ukuran partikel yang lebih besar sehingga dapat memperbaiki karakteristik aliran serbuk.

Berdasarkan hal – hal tersebut diatas, maka dilakukan penelitian mengenai pengaruh kadar Primogel 2%, 4%, 6%, dan 8% sebagai disintegran terhadap mutu fisik sediaan *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol yang meliputi kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancurnya. Pada penelitian ini, mutu fisik yang diutamakan adalah waktu hancur tablet, sedangkan mutu fisik lainnya mengikuti agar dihasilkan sediaan ODT Parasetamol dengan mutu fisik yang baik.

1.2 Rumusan Masalah

1. Bagaimana pengaruh kadar Primogel 2 %, 4 %, 6 %, dan 8 % sebagai disintegran terhadap mutu fisik sediaan ODT Parasetamol yang dibuat dengan metode cetak langsung ?
2. Berapa kadar optimal Primogel sebagai disintegran yang dibutuhkan untuk menghasilkan sediaan ODT Parasetamol yang baik ?

1.3 Hipotesis Penelitian

Ada perbedaan mutu fisik dengan adanya peningkatan kadar Primogel 2 %, 4 %, 6 %, dan 8 % sebagai disintegran sediaan ODT Parasetamol yang dibuat dengan metode cetak langsung.

1.4 Tujuan Penelitian

1. Membandingkan pengaruh kadar Primogel 2 %, 4 %, 6 %, dan 8 % sebagai disintegran terhadap mutu fisik sediaan ODT Parasetamol yang dibuat dengan metode cetak langsung ?
2. Menentukan kadar optimal Primogel sebagai disintegran yang diperlukan untuk menghasilkan sediaan ODT Parasetamol yang baik ?

1.5 Manfaat penelitian

Dari penelitian ini diharapkan dapat memperoleh informasi mengenai kadar optimal Primogel sebagai disintegran terhadap mutu fisik sediaan ODT Parasetamol yang dibuat dengan metode cetak langsung.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan tentang *Orally Disintegrating Tablet (ODT)*

Orally Disintegrating Tablet adalah sediaan tablet mengandung bahan obat yang dibuat agar cepat hancur dan terdispersi dalam saliva selama beberapa detik sehingga mudah ditelan tanpa membutuhkan air minum, memiliki rasa yang enak, serta tidak atau sangat sedikit meninggalkan residu pada rongga mulut (Brown, 2005 ; Murhammer *et al.*, 2004).

Karakteristik ODT antara lain mudah dan nyaman digunakan untuk pasien dengan kesulitan menelan, dosisnya tepat, tidak perlu air untuk menelan sehingga cocok untuk pasien yang sedang dalam perjalanan, rasa yang enak di mulut, cepat terdisolusi dan terabsorpsi sehingga *onset of action* cepat tercapai dan terjadinya absorpsi pregastrik dapat memperbaiki bioavailabilitas obat (Kuchekar *et al.*, 2003).

Persyaratan ODT yaitu tidak perlu air untuk menelan, harus hancur dan larut pada rongga mulut dalam beberapa detik, dapat dipindahkan tanpa ada masalah dengan kerapuhan, punya rasa yang enak di mulut, tidak atau sedikit meninggalkan residu di mulut setelah ditelan, sensitivitas rendah terhadap suhu dan kelembaban, dapat diproduksi secara konvensional dan biaya pengemasan rendah (Kuchekar *et al.*, 2003).

Metode pembuatan sediaan *Orally Disintegrating Tablet* antara lain :

1. *Freeze Drying* (Liofilisasi)

Freeze drying merupakan proses sublimasi air dari produk setelah proses pembekuan. Proses ini dapat mengurangi resiko degradasi komponen tablet yang peka terhadap suhu tinggi. Produk hasil liofilisasi membentuk struktur amorf dan porous sehingga waktu disolusinya lebih cepat dibandingkan metode yang lain. Namun tablet hasil produksi dalam satu batch sedikit dan ketahanan fisiknya rendah sehingga sulit dikemas. Selain itu dibutuhkan biaya tinggi untuk peralatan dan proses produksinya (Kuchekar *et al.*, 2003).

2. *Moulding*

Tablet *mould* dibuat dari bahan – bahan yang larut dengan membasahi campuran serbuk menggunakan pelarut, umumnya air atau etanol menjadi massa basah lalu dikompresi. Bentuk *mould* juga dapat dibuat langsung dari matriks yang dicairkan, dimana obat dilarutkan atau didispersikan ke dalamnya, atau dengan menguapkan pelarut dari larutan atau suspensi obat pada tekanan standard. Keuntungan tablet *mould* antara lain waktu disolusi sangat cepat dan bisa digunakan untuk tablet dengan bahan aktif dosis tinggi. Namun ketahanan fisik tablet rendah dan biaya produksi tinggi (Kuchekar *et al.*, 2003).

3. Cetak Langsung

Cetak langsung merupakan metode pembuatan ODT paling mudah dibandingkan metode lainnya. Tahap produksinya singkat sehingga efisien biaya, waktu, tenaga, dan tempat produksi. Peralatan yang digunakan sama seperti pada tablet konvensional, excipien yang umum digunakan, serta degradasi komponen dalam tablet yang peka terhadap suhu dan kelembaban dapat dihindari (Kuchekar *et al.*, 2003). Metode ini tidak sesuai untuk bahan voluminous serta bahan dengan kompartibilitas dan sifat alir jelek (www.pharmpedia.com, 2005).

4. Sublimasi

Tablet yang dibuat dengan metode sublimasi adalah tablet kompresi dengan matriks sangat mudah larut dalam air namun tidak cepat melarut dalam air. Hal ini dikarenakan porositas tablet kompresi rendah sehingga mencegah penetrasi air kedalam matriks. Selain itu, dapat dibuat juga tablet kompresi dengan porositas tinggi dengan kekuatan mekanik yang baik namun sangat cepat terdisolusi. Bahan – bahan padat inert yang mudah menyublim, seperti Kamfer, Asam Benzoat, dan Naftalena ditambahkan kedalam campuran bahan tablet yang lain, kemudian dikompresi. Setelah bahan tersebut menyublim maka akan terbentuk struktur yang porous (Chang, 2000 ; Kuchekar *et al.*, 2003).

5. *Spray Drying*

Dengan metode *spray drying* dapat dihasilkan serbuk berukuran fine dan sangat porous, yang diproses dengan menguapkan pelarut dalam waktu singkat. Formula yang digunakan untuk membuat ODT yaitu manitol sebagai pengisi, campuran gelatin terhidrolisa dan tak terhidrolisa sebagai *support matriks*, primogel sebagai disintegran, dan bahan yang bersifat asam (seperti Asam Sitrat) atau basa (seperti Natrium Bikarbonat) untuk meningkatkan disintegrasi dan disolusi ODT. Ketika dicelupkan ke dalam media air, tablet akan terdisintegrasikan dalam waktu 20 detik (Kuchekar *et al.*, 2003).

6. Granulasi Basah

Tahap pembuatan tablet granulasi basah memiliki beberapa kesamaan dengan metode cetak langsung, seperti pada tahap pengecilan ukuran partikel, pencampuran, dan lubrikasi. Perbedaannya terletak pada pembuatan massa granul, pengayakan, dan pengeringan granul. Biaya produksinya rendah karena menggunakan mesin tablet konvensional. Tablet yang dihasilkan memiliki kerapuhan rendah sehingga tidak mudah pecah dan dapat dikemas secara multi tablet, seperti botol. Waktu disintegrasi tablet baik asalkan perbandingan kadar pengikat dan disintegran optimal. Namun tahap pembuatan yang panjang membutuhkan lebih banyak waktu, ruang, dan tenaga dibanding cetak langsung (Akina, 2005 ; Gonsel *et al.*, 1976).

2.2 Tinjauan tentang Disintegran

Disintegran merupakan bahan yang ditambahkan dalam formulasi tablet agar dapat memecah atau menghancurkan tablet menjadi partikel yang lebih kecil pada saat kontak dengan cairan dalam saluran cerna. Pecahnya tablet dapat mempercepat pelepasan bahan aktif dan memperluas permukaan partikelnya sehingga proses melarut dan laju absorpsi bahan obat meningkat (Carter, 2003).

Tablet pecah menjadi partikel yang kecil melalui beberapa mekanisme disintegrasi, antara lain : (Marshall, 1979)

1. Disintegran yang dapat meningkatkan kapilaritas
Yaitu proses penarikan air yang dapat meningkatkan daya kapilaritas sehingga tablet mengembang dan akhirnya pecah. Contoh : CMC Na, Pati.
2. Disintegran yang dapat mengembang
Pada proses mengembang, disintegran menghasilkan massa yang lengket atau menjadi jel yang dapat menghambat mekanisme disintegrasinya. Contoh : Metil Selulosa, karboksimetil selulosa.



Gambar 2.1 Mekanisme disintegran yang mengembang dalam tablet
(www.pharmpedia.com, 2005)

3. Disintegran yang dapat menghasilkan gas
Umumnya digunakan pada formula yang dikehendaki untuk cepat hancur atau segera melarut. Biasanya ditambahkan saat tablet akan dicetak. Hancurnya tablet dalam saluran cerna berdasarkan pembentukan gas dan adanya kelembaban. Contoh : Natrium Hidrogen Karbonat.
4. Disintegran dengan proses pelelehan
Penggunaan bahan padat yang memiliki titik lebur rendah sehingga dapat mencair pada suhu tubuh sehingga bahan lain juga ikut terdispersi.
5. Disintegran enzim
Penambahan sejumlah kecil enzim yang dapat menguraikan bahan pengikat yang ditambahkan pada proses granulasi sehingga tablet cepat terdisintegrasi. Contoh : pada penggunaan bahan pengikat Pati, digunakan disintegran enzim amilase yang diharapkan mampu menghancurkan tablet.

Disintegran ideal memiliki sifat – sifat antara lain kelarutan dan kemampuan membentuk gel yang rendah, kapasitas hidrasi yang baik, mudah mengalir, serta tidak memiliki kecenderungan untuk membentuk kompleks dengan bahan lain dalam tablet (www.pharmpedia.com, 2005).

Cara penambahan disintegran ke dalam tablet, yaitu : (Lachman, 1989)

1. Cara penambahan internal

Disintegran dicampur dengan komponen tablet yang lain sebelum dilakukan granulasi pada komponen – komponen tersebut.

2. Cara penambahan eksternal

Disintegran ditambahkan pada granul kering yang telah digranulasi bersama dengan bahan pelincirnya.

3. Cara penambahan kombinasi (internal dan eksternal)

Disintegran ditambahkan sebagian pada fase internal dan sisanya ditambahkan pada fase eksternal.

2.3 Tinjauan tentang Cetak Langsung

Cetak langsung adalah proses tableting secara langsung terhadap campuran serbuk bahan obat dan bahan tambahan lain yang sesuai tanpa pengolahan awal. Alasan pemilihan metode ini karena tersedianya bahan tambahan yang mempunyai kompresibilitas dan sifat alir yang bagus (www.pharmpedia.com, 2005).

Keuntungan metode cetak langsung antara lain tahap produksinya singkat sehingga menghemat waktu, biaya, alat, tenaga, serta ruang produksi. Tidak adanya proses pembasahan dan pengeringan pada tahap produksi dapat meningkatkan stabilitas bahan. Namun bahan tambahan yang diperlukan relatif mahal serta adanya perbedaan ukuran partikel dan berat jenis antara bahan tambahan dan bahan aktif dapat mempengaruhi proses pencampurannya sehingga variasi kadar bahan aktif menjadi besar (Armstrong, 1988). Oleh karena itu, ukuran partikel bahan aktif dan bahan tambahan harus ekuivalen agar proses pencampurannya homogen dan segregasi partikel dapat dihindari (Gohel & Jogani, 2005).

Adapun sifat – sifat bahan pembawa ideal untuk cetak langsung, antara lain memiliki kompresibilitas dan sifat alir yang baik, inert secara fisiologis dan dapat tercampur dengan bahan obat, stabil pada kondisi lingkungan yang bervariasi (suhu, kelembaban, udara, dll), tidak menunjukkan perubahan kimia dan fisik selama penyimpanan, serta tidak mempengaruhi bioavailabilitas dan aktivitas biologi bahan aktif (www.pharmpedia.com, 2005).

2.4 Tinjauan tentang Karakteristik Serbuk Massa Cetak

Kemampuan Alir dan Sudut Diam

Kemampuan alir serbuk merupakan kemampuan serbuk masuk ruang matriks tablet dalam mesin tablet secara merata berdasarkan gaya gravitasi. Serbuk massa cetak harus dapat mengalir dengan mudah dan teratur kedalam ruang cetak tablet. Kemampuan alir serbuk harus diukur untuk memastikan efisiensi proses pencampuran dan aliran serbuk yang seragam agar bobot tablet yang dihasilkan juga seragam. Selama proses praformulasi, tablet yang mengandung bahan aktif dalam jumlah besar juga perlu diperhatikan sifat alirnya (Wadke & Jacobson, 1980).

Sudut diam diperoleh dari tinggi timbunan serbuk yang jatuh akibat gaya gravitasi dan diameter timbunan. Pengukuran sudut diam umumnya digunakan untuk mengetahui karakteristik aliran serbuk. Rentang sudut diam serbuk yang baik adalah 20° – 40° dimana semakin kecil nilainya maka semakin baik alirannya. Sudut diam kecil menggambarkan struktur permukaan halus dan sifat kohesi serbuk yang kecil sehingga kemampuan alirnya baik. Bentuk partikel sferis dan serbuk dengan berat jenis besar cenderung memiliki aliran yang baik (Martin *et al.*, 1993 ; Wadke & Jacobson, 1980).

Tabel II.1 Hubungan Sudut Diam dengan Kemampuan Alir (Wells, 1988)

Sudut Diam	Daya Alir
$< 25^{\circ}$	Sangat Baik
$25^{\circ} - 30^{\circ}$	Baik
$30^{\circ} - 40^{\circ}$	Cukup Baik
$> 40^{\circ}$	Jelek

2.5 Tinjauan tentang Mutu Fisik Tablet

2.5.1 Kekerasan Tablet

Tablet harus mempunyai kekerasan tertentu untuk tahan pecah pada saat dikemas, dikirim, dan disimpan. Namun tablet juga harus cukup lunak untuk hancur atau melarut dengan sempurna setelah diminum. Umumnya semakin besar tekanan maka tablet yang dihasilkan juga semakin keras, meskipun sifat granul juga menentukan kekerasan tablet (Ansel, 1989).

Jika tablet terlalu keras, maka tidak memenuhi persyaratan waktu hancurnya, dan jika terlalu rapuh maka bentuknya akan berubah selama proses pengiriman dan penyimpanan (Banker, 1989). Tingkat kekerasan tablet umumnya dinyatakan dalam kg, pound, atau unit lain (Ansel, 1989). Kekerasan tablet konvensional yang baik umumnya 4 – 8 Kg (Parrot, 1971). Sedangkan sediaan ODT yang baik memiliki kekerasan antara 0,1 – 3 kP (Izza *et al.*, 2004).

2.5.2 Kerapuhan Tablet

Kerapuhan tablet adalah ketahanan suatu tablet terhadap goresan ringan atau guncangan selama proses pengemasan dan pengiriman (Ansel, 1989). Kerapuhan tablet dinyatakan dalam persen. Kerapuhan tablet konvensional yang baik antara 0,5 – 1 %. Sedangkan sediaan ODT yang baik memiliki kerapuhan kurang dari 1 % (Izza *et al.*, 2004).

2.5.3 Waktu Hancur Tablet

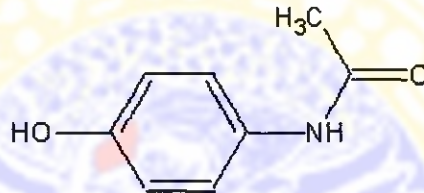
Tablet harus mampu hancur dan melepaskan komponen obatnya ke dalam cairan tubuh untuk dilarutkan agar dapat sepenuhnya tersedia untuk diabsorpsi dalam saluran cerna (Ansel, 1989). Faktor yang mempengaruhi waktu hancur tablet antara lain kadar disintegran, sifat fisik dan kimia bahan obat dan pembawa, penggunaan disintegran kombinasi dan adanya surfaktan dalam tablet, proses pencampuran dan pengayakan, tekanan saat pencetakan, kekerasan tablet, serta cara dan lama penyimpanan (Carstensen, 1977 ; www.pharmpedia.com, 2005). Sediaan ODT yang baik memiliki waktu hancur kurang dari 30 detik (Izza *et al.*, 2004).

2.5.4 Keseragaman Ukuran Tablet

Tebal tablet dipengaruhi oleh volume serbuk yang diisikan ke ruang cetak, garis tengah cetakan, dan besarnya tekanan *punch* untuk menekan serbuk isian menjadi tablet. Untuk mendapatkan tebal tablet yang seragam selama proses produksi untuk formula yang sama, harus dilakukan pengawasan agar volume serbuk yang diisikan dan tekanan yang diberikan tetap sama (Ansel, 1989). Pada penelitian ini dilakukan pemeriksaan tebal tablet dalam satu formula untuk reproduibilitas tiap batch.

2.6 Tinjauan tentang Bahan Penelitian

2.6.1 Parasetamol



Gambar 2.2 Struktur kimia Parasetamol

Karakteristik parasetamol yaitu serbuk kristalin putih dengan sedikit rasa pahit serta tidak berbau. Parasetamol larut dalam 70 bagian air dingin, 20 bagian air panas, 7 bagian etanol (95 %), 40 bagian gliserol dan metanol. Titik lebur parasetamol 168° – 172° C (Lund, 1994).

Parasetamol merupakan metabolit fenasetin derivat *p*-aminofenol yang memiliki efek antipiretik dan analgesik. Namun efek anti-inflamasinya sangat lemah karena parasetamol merupakan penghambat biosintesis prostaglandin yang lemah. Parasetamol juga memperlihatkan sedikit efek pada jantung dan sistem pernafasan (Wilmana, 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 jika digunakan dalam jangka lama dapat menyebabkan nefropati analgesik (Wilmana, 1995).

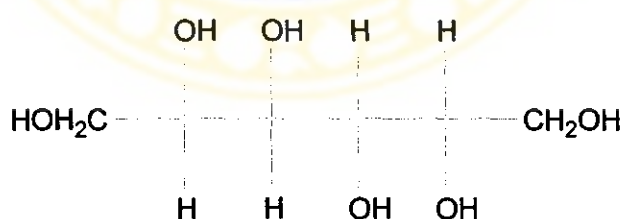
Dosis ODT parasetamol sebagai antipiretik dan analgesik pada pediatri usia 2 – 4 tahun adalah 80 mg, sedangkan untuk usia 6 – 11 tahun sebesar 160 mg (www.capricornpharma.com, 2002)

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 – 15 g atau 200 – 250 mg/kgBB.

Parasetamol diabsorpsi cepat dan sempurna pada saluran cerna, 25 % terikat protein plasma. Kadar plasma tertinggi dicapai dalam setengah jam dan masa paruh plasma 1 – 3 jam. Parasetamol dimetabolisme oleh enzim mikrosomal hati, 80 % dikongugasi dengan asam glukoronat dan sebagian kecil dengan asam sulfat. Ekskresi melalui ginjal, 3 % sebagai parasetamol dan sebagian besar dalam bentuk terkonjugasi (Wilmana, 1995).

Pada penelitian terhadap kecenderungan *capping* pada formulasi tablet Parasetamol ditemukan indikasi adanya deformasi elastis, aliran plastis, dan kekuatan ikatan yang menentukan adanya kecenderungan *capping* pada tablet (Lund, 1994).

2.6.2 Manitol



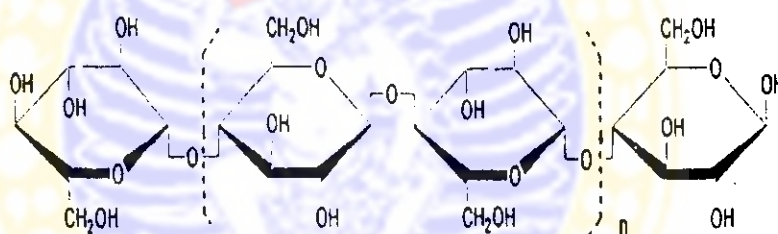
Gambar 2.3 Struktur kimia Manitol

Manitol merupakan serbuk kristalin atau granul putih, tidak berbau, rasa semanis glukosa dan menimbulkan sensasi dingin di mulut. Larut dalam 5,5 bagian air, 18 bagian gliserin, 83 bagian etanol (95 %), praktis tidak larut dalam kloroform dan eter. Titik lebur manitol 165° – 169°C.

Manitol berupa alkohol heksahidris yang terikat manosa dan berisomer dengan sorbitol. Manitol kurang higroskopis karena mampu menahan penyerapan lembab walaupun kelembaban sekitarnya relatif tinggi. Serbuknya stabil dalam keadaan kering. Dalam keadaan cair, manitol mampu mendispersikan atau melarutkan sejumlah bahan obat atau bahan tambahan tertentu.

Kadarnya sebagai pengisi tablet sebesar 10 – 90 %. Manitol mengalir bebas dan kompresibilitasnya baik sehingga sesuai untuk pengisi tablet yang dibuat secara cetak langsung. Manitol digunakan dalam tablet dengan bahan obat yang peka terhadap kelembaban. Manitol juga digunakan dalam formulasi tablet kunyah, tablet hisap, antasida, multivitamin, analgesik, dan antihistamin karena rasanya manis (Rowe *et al*, 2003).

2.6.3 Cellulose Microcrystalline (Avicel PH 102)



Gambar 2.4 Struktur kimia Avicel PH 102

Avicel merupakan serbuk murni berwarna putih, tidak berbau, atau serbuk kristalin yang terdiri partikel porous. Sedikit larut dalam 5 % larutan NaOH, praktis tidak larut dalam air, larutan asam, dan pelarut organik. Titik lebur avicel adalah 260° – 270°C.

Avicel berasal dari selulosa yang terdepolimerisasi sebagian yang diperoleh dengan pemurnian tingkat tinggi dari α -selulosa dalam kayu menggunakan proses hidrolisis dengan larutan asam.

Umumnya avicel digunakan sebagai bahan pengisi dan pengikat tablet yang dibuat secara granulasi basah maupun cetak langsung. Selain itu, Avicel juga bertindak sebagai disintegran pada kadar 5 – 15 %. Kadarnya sebagai pengikat tablet sebesar 20 – 90 % (Rowe *et al*, 2003).

Kompresi terhadap campuran avicel dan bahan tambahan lain yang dapat dicetak langsung menunjukkan bahwa avicel dapat bertindak sebagai pengikat kering dan meningkatkan kompresibilitas bahan lain. Penambahan 5 – 10 % avicel sebagai pengikat sering dapat berfungsi memperbaiki karakteristik bahan pengisi lain (Gunsel *et al.*, 1976).

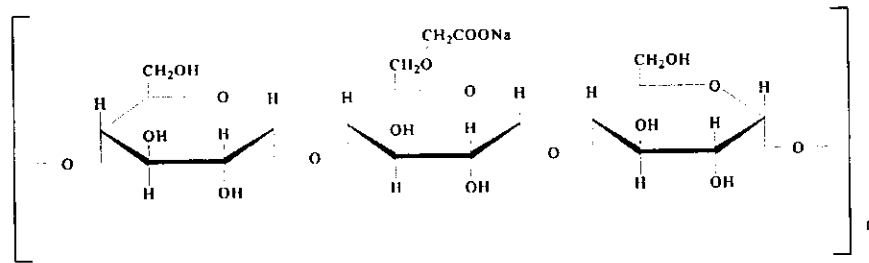
Avicel tersedia dalam berbagai ukuran partikel dan tingkat kandungan lengas sesuai dengan maksud dan tujuan pemakaian. Macam avicel yang banyak digunakan, yaitu Avicel PH 101 berupa serbuk dan Avicel PH 102 berupa granul dan ukuran partikelnya lebih besar sehingga lebih mudah mengalir. Avicel PH 102 tidak mengalami absorpsi sistemik namun jika digunakan dalam jumlah besar dapat menyebabkan efek laksatif, walaupun efek tersebut tidak sepenuhnya mempengaruhi ketika selulosa digunakan sebagai eksipien pada formulasi (Rowe *et al.*, 2003).

Avicel memiliki friksi sangat kecil sehingga dapat berfungsi sebagai pelumasan pada kadar 5 – 20 %, kecuali adanya penambahan bahan aktif dan bahan tambahan lain dengan kadar lebih dari 20 % maka perlu ditambahkan pelumasan. Avicel cenderung higroskopis, sehingga untuk pembuatan tablet yang mengandung avicel harus diketahui kandungan lengasnya, jika perlu dilakukan pengeringan (www.pharmpedia.com, 2005).

Tabel II.2 Beberapa jenis Avicel yang umum digunakan (Rowe *et al.*, 2003).

Jenis	Ukuran partikel rata – rata	% MC	Penggunaan
PH 101	50	≤ 5,0	Granulasi basah
PH 102	100	≤ 5,0	Cetak langsung
PH 103	180	≤ 5,0	Sesuai untuk bahan yang peka terhadap kelembaban

2.6.4 Sodium Starch Glycolate (Primogel)



Gambar 2.5 Struktur kimia Primogel

Primogel berupa serbuk putih atau hampir putih, tanpa bau dan rasa. struktur berupa granul oval atau hampir sferis dengan diameter 30 – 100 μm , sisanya 10 – 35 μm granul sferis. Sedikit larut dalam etanol (95 %) dan praktis tidak larut dalam air. Kelembaban primogel 20 – 100%.

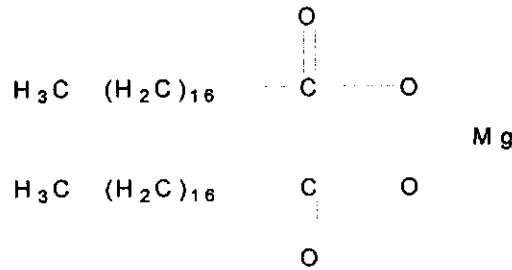
Primogel berasal dari reaksi silang dan proses karboksimetilasi pati kentang yang dimurnikan. Walaupun pati lain dapat digunakan, namun primogel yang dihasilkan dari pati kentang lebih efektif daripada pati jagung, gandum, beras, maupun tapioka.

Primogel dianjurkan penggunaannya pada tablet yang dibuat dengan metode granulasi basah dan cetak langsung. Kadarnya sebagai disintegran dalam formulasi sediaan tablet umumnya antara 2 – 8 % dengan kadar optimal 4 % (Rowe *et al*, 2003).

Proses disintegrasi primogel terjadi karena adanya uptake air sehingga tablet mengembang dengan sangat cepat dan besar hingga 300 kali volumenya dengan pembentukan sedikit gel. Tetapi, jika digunakan melebihi kadar optimalnya maka akan terbentuk massa yang kental dan gel didalam air yang dapat menghalangi pecahnya tablet sehingga disintegrasi tablet semakin lama (Rowe *et al*, 2003 ; www.pharmpedia.com, 2005)

Efektivitas disintegrasinya tidak dipengaruhi adanya bahan hidrofob (seperti : lubrikan) dan peningkatan tekanan kompresi. Tablet mengandung primogel stabil dalam penyimpanan, sebaiknya dihindari variasi suhu dan kelembaban karena menyebabkan *caking*. Kekuatan mekanis tablet dapat bertahan hingga 4 tahun jika disimpan pada suhu dan kelembaban sesuai (Rowe *et al*, 2003).

2.6.5 Magnesium Stearat



Gambar 2.6 Struktur kimia Magnesium Stearat

Magnesium stearat berupa serbuk fine putih, voluminous, bau lemah asam stearat, dan rasa khas. Serbuknya licin saat disentuh dan mudah melekat di kulit. Sedikit larut dalam etanol (95 %) panas dan praktis tidak larut dalam air, etanol, dan eter. Titik lebur magnesium stearat 126°–130°C.

Magnesium stearat merupakan campuran senyawa magnesium dengan asam organik yang diperoleh dari lemak, terutama terdiri dari magnesium stearat dan magnesium palmitat pada berbagai perbandingan. Magnesium stearat mengandung setara dengan tidak kurang dari 6,8 % dan tidak lebih dari 8,3 % MgO (DepKes RI, 1995).

Magnesium stearat umumnya digunakan sebagai pelumasan pada formulasi tablet dengan kadar 0,25 – 5 %. Sebagai pelumasan, bahan ini membantu memudahkan tablet terlepas dari permukaan *die* dan mencegah *sticking* pada *punch*. Karena sifatnya yang hidrofobik, maka jika proses pencampurannya terlalu lama dapat meningkatkan kerapuhan tablet dan menghambat proses disolusi obat. Oleh karena itu, proses pencampurannya tidak boleh terlalu lama dan selalu dikontrol.

Magnesium stearat inkompatibel dengan asam kuat, alkalis, garam besi, dan oksidator. Bahan ini tidak digunakan untuk produk yang mengandung asetosal, beberapa vitamin, dan sebagian besar garam alkali (Rowe *et al*, 2003).

BAB III

KERANGKA KONSEPTUAL

Tablet merupakan sediaan obat yang paling banyak digunakan oleh pasien. Namun bagi pasien pediatri, geriatri serta pasien dengan kondisi tertentu seperti penderita batuk persisten dan *motion sickness* yang mengalami kesulitan menelan, maka penggunaan tablet konvensional sangat tidak nyaman. Hal tersebut menyebabkan kepatuhan pasien menurun. Untuk mengatasi masalah tersebut, dikembangkan inovasi baru dari sediaan tablet konvensional menjadi *Orally Disintegrating Tablet*, yaitu tablet yang cepat hancur dan terdispersi dalam saliva menjadi residu yang mudah ditelan, dengan waktu hancur kurang dari satu menit.

Metode pembuatan *Orally Disintegrating Tablet* (ODT) diantaranya adalah : *freeze drying*, *moulding*, cetak langsung, sublimasi, *spray drying*, dan granulasi basah. Tablet hasil produksi dengan metode tersebut, kecuali cetak langsung dan granulasi basah memiliki ketahanan fisik rendah sehingga hanya dapat dikemas dengan blister. Selain itu dibutuhkan peralatan khusus sehingga biaya produksinya tinggi dan tablet yang dihasilkan dalam satu batch sedikit.

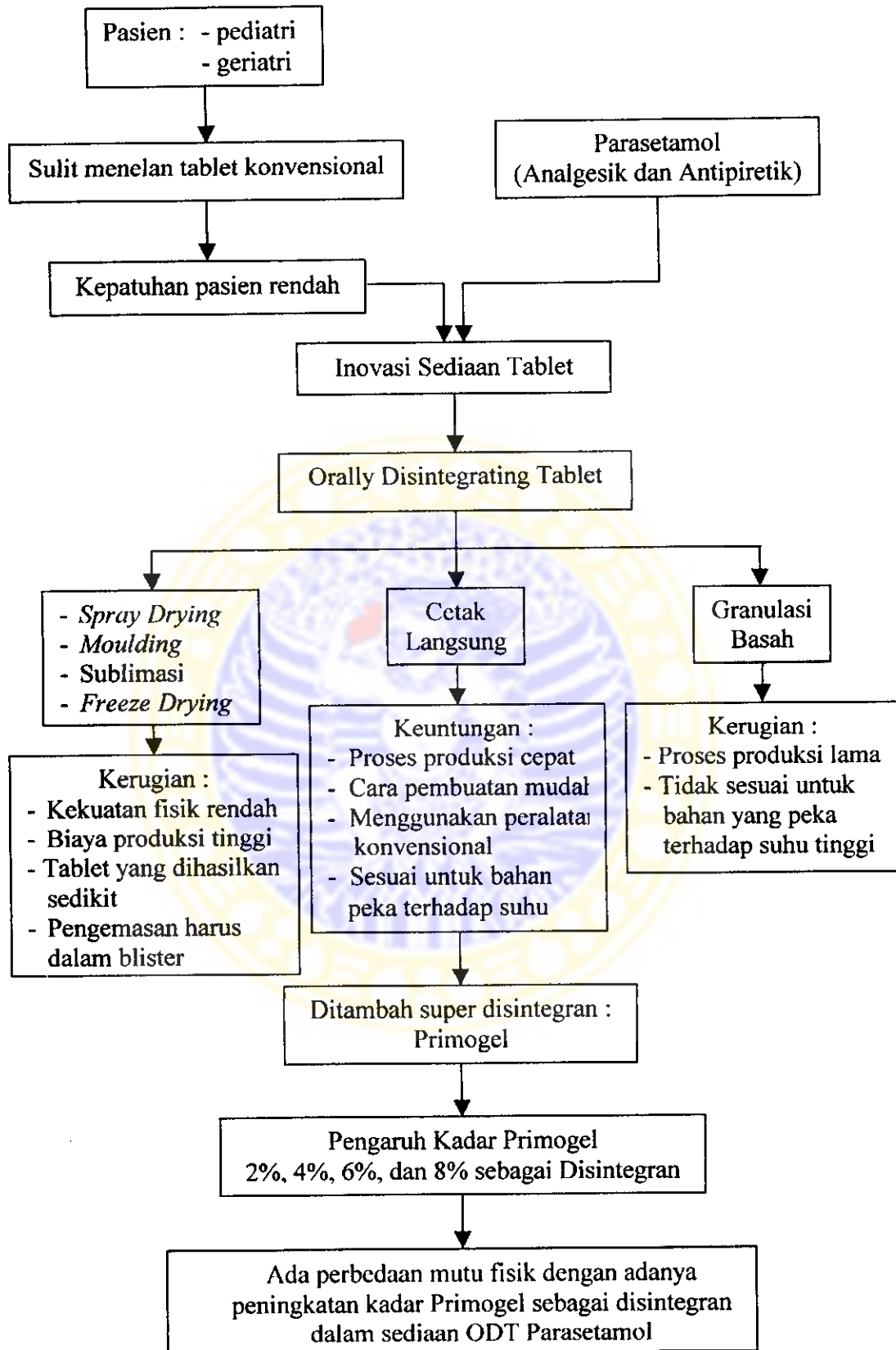
Pada metode granulasi basah, waktu pembuatan tablet lama serta tidak sesuai untuk bahan yang tidak stabil terhadap suhu tinggi, walaupun ketahanan fisik tablet yang dihasilkan bagus dan dapat dikemas secara multi tablet.

Metode cetak langsung merupakan cara paling mudah untuk membuat sediaan ODT karena menggunakan peralatan konvensional, tahap produksinya singkat, sesuai untuk bahan aktif dosis rendah dan bahan aktif yang tidak stabil terhadap suhu tinggi dan kelembaban. Pemilihan bahan tambahan dalam metode ini sangat menentukan mutu fisik tablet yang dihasilkan. Kerugian metode cetak langsung adalah bahan tambahan yang diperlukan relatif mahal dan ketahanan fisik tablet yang dihasilkan relatif rendah.

Parasetamol merupakan antiinflamasi non steroid, banyak digunakan sebagai analgesik dan antipiretik, sakit kepala, serta beberapa nyeri ringan (Wilmana, 1995). Dosis ODT parasetamol sebagai analgesik dan antipiretik pada pediatri usia 2 – 4 tahun adalah 80 mg, sedangkan untuk usia 6 – 11 tahun sebesar 160 mg (www.capricornpharma.com, 2002).

Untuk meningkatkan waktu disintegrasinya, maka ke dalam formula ditambahkan “super disintegran” primogel yang umumnya digunakan pada tablet yang dicetak dengan metode cetak langsung dan granulasi basah. Primogel sebagai disintegran dalam tablet umumnya digunakan pada konsentrasi 2 – 8 % dan optimal pada kadar 4 % (Rowe *et al*, 2003). Pada penelitian ini akan diamati pengaruh peningkatan kadar primogel 2 %, 4 %, 6 %, dan 8 % sebagai disintegran terhadap mutu fisik sediaan ODT parasetamol yang meliputi kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancurnya.





Gambar 3.1 Bagan Kerangka Konseptual

BAB IV

BAHAN, ALAT, DAN METODE PENELITIAN

4.1 Bahan

Bahan yang digunakan dalam penelitian ini berderajat *pharmaceutical grade*, yaitu : Parasetamol, Primogel, Manitol, Avicel PH 102, Magnesium Stearat.

4.2 Alat

Alat yang digunakan dalam penelitian ini adalah Neraca Analitik dan Neraca Gram; Alat Pencampur (Tumbling Mixer); Alat Pengayak 40 dan 60 Mesh (Retsch Siever 3D); Alat Pencetak Tablet (Hydraulic Press “Graseby Specac”); Alat Uji Kekerasan Tablet (Erweka TBH 220); Alat Uji Kerapuhan Tablet (Erweka Friabilitor Tipe TAP 31914); Alat Uji Waktu Hancur (Erweka Disintegrator Tipe ZT 501); Spektrofotometer UV-Vis (Carry 50); Spektrofotometer FT-IR; Alat penentu titik lebur (Fisher John); Spuit Injeksi dan Filter Holder; Kertas Saring Milipore 0,45 μm ; Jangka Sorong; Stopwatch, dan Seperangkat Alat Corong.

4.3 Metode Penelitian.

4.3.1 Pemeriksaan Kualitatif bahan baku.

4.3.1.1 Parasetamol

1. Pemeriksaan Organoleptis

Bentuk : serbuk kristalin

Warna : putih

Bau : tidak berbau

Rasa : pahit

(DepKesRI, 1995).

2. Reaksi Warna

100 mg zat dilarutkan dalam 10 ml air, ditambah 0,05 ml larutan FeCl_3 0,5N, akan terbentuk warna biru violet (DepKesRI, 1995).

3. Pemeriksaan Spektrum Infra Merah

Sebanyak 1 mg bahan digerus dengan 300 mg serbuk KBr kering, kemudian dikompresi dengan penekan hidrolis yang dilengkapi alat penarik uap sehingga diperoleh lempeng tipis dan transparan. Spektrum inframerah yang diperoleh dari sampel dibandingkan dengan spektrum inframerah parasetamol pustaka (DepKesRI, 1995).

4.3.1.2 Manitol

1. Pemeriksaan Organoleptis

Bentuk : serbuk kristal atau granul

Warna : putih

Bau : tidak berbau

Rasa : manis

(Rowe *et al* , 2003).

2. Pemeriksaan Titik Lebur

Sejumlah zat dimasukkan kedalam pipa kapiler pada alat. Diamati suhu pada saat mulai terjadi pelelehan hingga seluruhnya meleleh. Titik lebur manitol : 165° – 169° C (Rowe *et al* , 2003).

3. Pemeriksaan Spektrum Infra Merah

Sebanyak 1 mg zat digerus dengan 300 mg serbuk KBr kering, kemudian dikompresi dengan penekan hidrolis yang dilengkapi alat penarik uap sehingga diperoleh lempeng tipis dan transparan. Spektrum inframerah yang diperoleh dari sampel dibandingkan dengan spektrum inframerah manitol pustaka (Great Britain the Government of Health, 2002).

4.3.1.3 Avicel PH 102

1. Pemeriksaan Organoleptis

Bentuk : serbuk halus atau granul

Warna : putih

Bau : tidak berbau

(Great Britain the Government of Health, 2002).

2. Pemeriksaan Titik Lebur

Sejumlah zat dimasukkan kedalam pipa kapiler pada alat. Diamati suhu pada saat mulai terjadi pelelehan hingga seluruhnya meleleh. Titik lebur avicel : $260^{\circ} - 270^{\circ} \text{ C}$ (Rowe *et al* , 2003).

3. Reaksi Warna

10 mg zat ditambah 2 ml Larutan Iodinasi Zinc Klorida, akan terjadi warna biru (Great Britain the Government of Health, 2002).

4.3.1.4 Primogel

1. Pemeriksaan Organoleptis (Rowe *et al* , 2003)

Bentuk : serbuk kristal atau granul

Warna : putih

Bau : tidak berbau

Rasa : tidak berasa

2. Reaksi Warna (Great Britain the Government of Health, 1993)

- 0,5 g zat didispersikan dalam 2 ml air, akan terbentuk gel.
- Ke dalam 5 ml dari 2 % w/v bahan terdispersi dalam air ditambah 0,05 ml Iodine 0,005 M, akan terbentuk warna biru gelap.

4.3.1.5 Magnesium Stearat

1. Pemeriksaan Organoleptis

Bentuk : serbuk halus

Warna : putih

Rasa : tidak berasa

(Great Britain the Government of Health, 1993)

2. Reaksi Warna

1 mg zat dipanaskan bersama 25 ml air dan 5 ml HCl P, kemudian didinginkan hingga terbentuk lapisan minyak yang memadat pada suhu $\pm 50^{\circ} \text{ C}$ dan lapisan air. 0,5 ml lapisan air ditambah 0,2 ml larutan Kuning Titan P 0,1 % dan 0,5 ml NaOH P 10 % b/v, akan terbentuk kekeruhan warna merah cerah yang perlahan menjadi endapan merah coklat (Great Britain the Government of Health, 1993).

4.3.2 Formula sediaan ODT Parasetamol

Rancangan Penelitian.

Pada penelitian ini dibuat 5 macam formula dengan kadar disintegran (Primogel) yang berbeda.

Tabel IV.1 Rancangan Formula sediaan ODT Parasetamol

Bahan dan Fungsinya	Berat Bahan dalam Formula				
	0	I	II	III	IV
Parasetamol (bahan aktif)	80 mg	80 mg	80 mg	80 mg	80 mg
Manitol (bahan pengisi)	218 mg	218 mg	218 mg	218 mg	218 mg
Avicel PH 102 (bahan pengisi)	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg	200 mg
Primogel (disintegran)	-	10,2 mg	20,8 mg	31,9 mg	43,5 mg
Mg Stearat (lubrikan)	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg	2 mg
Berat tablet	500 mg	510,2 mg	520,8 mg	531,9 mg	543,5 mg

4.3.3 Prosedur Pembuatan.

Pembuatan sediaan ODT Parasetamol diawali dengan membuat granul Manitol dengan pembasah air (200 g Manitol + 10 ml air) lalu dikeringkan dalam oven pada suhu 40° C selama 10 menit. Granul kering diayak dan granul yang digunakan adalah yang tertinggal pada pengayak ukuran 60 Mesh. Untuk membuat tablet, masing – masing bahan ditimbang sebanyak yang diperlukan. Parasetamol dan Manitol dicampur dalam “Tumbling Mixer“ selama 5 menit. Kemudian berturut – turut ditambahkan Avicel PH 102 dan Primogel kedalam campuran, masing – masing dicampur selama 5 menit. Campuran kemudian diuji sifat alirnya. Terakhir ditambahkan Mg Stearat kedalam campuran dan dicampur selama 5 menit. Serbuk massa cetak kemudian diuji sifat alir dan keseragaman kadar Parasetamol dalam serbuk tersebut. Serbuk massa cetak ditimbang satu – persatu sesuai dengan berat tablet dan dicetak menggunakan “*Hydraulic Press*” dengan diameter 13 mm dan tekanan 1 ton selama 3 detik.

4.4 Pemeriksaan Karakteristik Serbuk Massa Cetak

4.4.1 Kemampuan Alir dan Sudut Diam

Serbuk massa cetak ditimbang sebanyak 10 gram dan dimasukkan kedalam corong (lubang corong bawah ditutup), permukaan serbuk diratakan. Waktu mulai dihitung pada saat lubang corong bagian bawah dibuka hingga seluruh serbuk dalam corong habis. Besarnya kecepatan alir (gram/detik) dihitung dengan rumus :

$$\text{Kecepatan alir} = \frac{\text{Beratserbuk}}{\text{Waktu}} \dots\dots\dots (5)$$

Kemudian diukur tinggi dan jari – jari (cm) kerucut serbuk yang terbentuk, dan besarnya sudut diam dihitung dengan rumus :

$$\text{Sudut diam} = \text{tg } \alpha = \frac{\text{Tinggi}}{\text{Jari - jari}} \dots\dots\dots (6)$$

4.4.2 Keseragaman Kadar Parasetamol dalam Serbuk Massa Cetak

Pemeriksaan keseragaman kadar Parasetamol dilakukan dengan menggunakan Spektrofotometer UV-Vis, dengan cara sebagai berikut :

1. Pembuatan larutan baku induk Parasetamol

Ditimbang seksama 10,0 mg Parasetamol, dilarutkan dalam 10 ml NaOH 0,1N. Larutan dimasukkan secara kuantitatif dalam labu ukur 100,0 ml, ditambah aquadest sampai tanda dan dikocok sampai homogen. Diperoleh larutan baku induk kadar 100 mg/l.

2. Pembuatan larutan baku kerja Parasetamol

Larutan baku induk diencerkan dengan aquadest sehingga diperoleh larutan dengan kadar 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0; 12,0; dan 15,0 mg/l

3. Penentuan panjang gelombang maksimum

Larutan baku kerja dengan kadar 6,0; 10,0; dan 15,0 mg/l diamati serapannya pada panjang gelombang 200 – 400 nm menggunakan spektrofotometer UV. Diamati panjang gelombang yang memberikan serapan maksimum atau dengan membuat grafik serapan vs panjang gelombang untuk mengetahui panjang gelombang maksimum.

4. Pemeriksaan Pengaruh Bahan Tambahan terhadap Serapan Larutan Parasetamol

Dibuat larutan baku induk parasetamol dengan kadar 100 mg/l, dipipet 10,0 ml dan ditambah aquadest hingga kadar 10 mg/l dalam labu ukur 100,0 ml ad tanda. Dipipet 10,0 ml larutan baku induk dan dimasukkan dalam labu ukur 100,0 ml. Masing–masing bahan tambahan ditimbang dengan perbandingan kadar sesuai dengan dalam formula (setara dengan 80,0 mg parasetamol), kemudian masing – masing dilarutkan dalam 10 ml NaOH 0,1N, dimasukkan dalam labu ukur berisi 10,0 ml larutan parasetamol dan ditambah aquadest ad tanda, larutan dikocok hingga homogen. Kemudian larutan disaring dengan milipore 0,45 μm . Larutan parasetamol dan larutan parasetamol dengan bahan tambahan diamati spektrumnya pada panjang gelombang 200 – 400 nm.

5. Pembuatan kurva baku

Larutan baku kerja dengan kadar 2,0; 4,0; 6,0; 8,0; 10,0; 12,0 dan 15,0 mg/l diamati serapannya pada panjang gelombang maksimum terhadap blanko (10,0 ml NaOH dalam 100 ml aquadest). Data yang diperoleh kemudian dibuat grafik dengan persamaan $y = bx + a$ (kadar sebagai absis dan serapan sebagai ordinat)

6. Pemeriksaan keseragaman kadar Parasetamol

Serbuk massa cetak ditimbang setara dengan 80,0 mg Parasetamol. Serbuk dilarutkan dalam 10 ml NaOH 0,1N, diencerkan dengan 100 ml aquadest. Larutan dikocok selama 15 menit, ditambah aquadest hingga 200,0 ml lalu disaring. Dipipet 10,0 ml filtrat dan diencerkan dengan aquadest hingga 100,0 ml. 10,0 ml larutan tersebut ditambah 10,0 ml NaOH 0,1N, lalu diencerkan dengan aquadest hingga 100,0 ml. Larutan diamati serapannya pada panjang gelombang maksimum. Kadar dihitung menggunakan persamaan kurva baku parasetamol. Serbuk dinyatakan homogen jika nilai RSD (*Relative Standard Deviation*) $\leq 6,0 \%$ (DepKes RI, 1995 ; Great Britain the Government of Health, 2002).

4.5 Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

4.5.1 Uji Kekerasan Tablet

Alat dihubungkan dengan listrik, ditekan tombol ON pada bagian belakang alat lalu START (F1). Untuk memilih satuan yang digunakan, ditekan ADJUSTMENT lalu UNITS, dipilih kP lalu ENTER. Selanjutnya ditekan TEST (F1) dan diketik jumlah tablet yang akan diuji. Satu tablet diletakkan pada lempengan logam pada bagian kiri alat tepat di bagian tepi tengah lempeng dengan posisi mendatar kemudian START. Dengan cara yang sama, satu – persatu tablet diuji. Alat dihubungkan dengan printer dan ditekan PRINT (F1) untuk mengetahui hasil uji. Setelah selesai, tekan END lalu BACK untuk kembali ke menu awal. Untuk mematikan alat, ditekan tombol OFF di bagian belakang alat dan putus hubungan dengan listrik. Kekerasan tablet masing – masing formula diuji sebanyak 5 tablet.

Persyaratan : kekerasan sediaan ODT yang baik adalah 0,1-3 kP

(Izza *et al.*, 2004).

4.5.2 Uji Kerapuhan Tablet

Dipilih 10 tablet, kemudian dibersihkan dengan kuas lalu ditimbang seluruhnya. Seluruh tablet dimasukkan kedalam alat uji, kemudian alat diputar dengan kecepatan 25 rpm selama 4 menit. Setelah berhenti, tablet dikeluarkan dan dibersihkan dengan kuas, kemudian ditimbang kembali. Kekurangan berat menunjukkan nilai kerapuhan tablet yang dinyatakan dalam satuan persen (Banker, 1989). Kerapuhan tablet tiap formula diulang sebanyak 3 kali masing – masing 10 tablet.

Persyaratan : kerapuhan sediaan ODT yang baik kurang dari 1 %

(Izza *et al.*, 2004).

4.5.3 Uji Waktu Hancur Tablet

Alat dihubungkan dengan listrik, ditekan tombol ON pada bagian belakang alat, lalu ditekan TEMP untuk mengatur suhu media disintegrasi, yaitu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}$ C. Gelas piala berukuran 1 liter diisi dengan aqudest hingga ± 800 ml lalu dipanaskan hingga suhu $\pm 37^{\circ}$ C. Setelah media pada alat

mencapai suhu yang diinginkan, gelas piala dimasukkan kedalam media, sementara sebuah tablet dimasukkan kedalam masing – masing tabung basket (6 buah tabung) disusul cakramnya. Basket dipasang vertikal pada tangkai alat yang tegak lurus dengan gelas piala. Kemudian ditekan START, dicatat waktu hancur masing – masing tablet. Setelah seluruhnya hancur, ditekan STOP.

Persyaratan : waktu hancur sediaan ODT yang baik kurang dari 30 detik

(Izza *et al.*, 2004).

4.5.4 Keseragaman Ukuran Tablet

Sebanyak satu tablet diletakkan pada bagian tengah penjepit pada jangka sorong dengan posisi horizontal dan putar ulir pada alat sehingga tablet tidak dapat bergerak. Skala yang terbaca pada jangka dicatat dalam satuan milimeter.

4.5.5 Keseragaman Kadar Parasetamol dalam Tablet

1. Preparasi larutan baku induk hingga pembuatan kurva baku sama dengan poin 4.4.2.
2. Pemeriksaan keseragaman kadar Parasetamol dalam tablet

Dipilih 3 tablet, masing – masing tablet diserbuk dan ditimbang setara dengan 80,0 mg Parasetamol. Serbuk dilarutkan dalam 10 ml NaOH 0,1N, diencerkan dengan 100 ml aquadest. Larutan dikocok selama 15 menit, ditambah aquadest hingga 200,0 ml lalu disaring. Dipipet 10,0 ml filtrat dan diencerkan dengan aquadest hingga 100,0 ml. 10,0 ml larutan tersebut ditambah 10,0 ml NaOH 0,1N, lalu diencerkan dengan aquadest hingga 100,0 ml. Larutan sampel diamati serapannya pada panjang gelombang maksimum. Persyaratannya adalah tablet mengandung parasetamol tidak kurang dari 90 % dan tidak lebih dari 110 % dari jumlah yang tertera pada etiket (DepKes RI, 1995 ; Great Britain the Government of Health, 2002).

4.6 Analisa Statistik

Data dari masing – masing mutu fisik tablet, meliputi kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet yang memenuhi persyaratan sediaan ODT selanjutnya dilakukan uji secara analisis varian (anova) satu arah jenis rancangan *Completely Randomized Design* (CRD). Analisis ini dilakukan dengan derajat kepercayaan (α) = 0,05.

Tabel IV.2 Anava CRD

Sumber variasi	Jumlah kuadrat	df	MS	F hitung	F tabe
Antara Perlakuan	$SSA = \sum_{i=1}^k \frac{T_i^2}{n_i} - \frac{(\sum x)^2}{N}$	k-1	$MSA = \frac{SSA}{k-1}$	$\frac{MSA}{MSE}$	
Dalam Perlakuan	$SSE = \sum x^2 - \sum_{i=1}^k \frac{(T_i)^2}{n_i}$	N - k	$MSE = \frac{SSE}{N - k}$		
Total	$SST = \sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{N}$	N-1			

Rancangan tersebut berguna untuk mengetahui apakah terdapat perbedaan yang bermakna antara F₀, F_I, F_{II}, F_{III}, dan F_{IV} dengan membandingkan nilai F yang diperoleh dari perhitungan (F hitung) dengan nilai F tabel. Jika F hitung lebih kecil dari F tabel maka tidak terdapat perbedaan bermakna antar formula, dan jika F hitung lebih besar dari F tabel maka terdapat perbedaan bermakna minimal satu pasang formula.

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

$$HSD = q_{\alpha, k, N-k} \sqrt{\frac{MSE}{n}} \dots\dots\dots (7)$$

Keterangan :

- α : derajat kepercayaan
- k : jumlah perlakuan
- N : jumlah pengamatan total
- n : jumlah pengulangan
- MSE : kuadrat rata-rata kesalahan
- q : diperoleh dari table F

(Daniel, 1978)

BAB V

HASIL PENELITIAN

5.1 Pemeriksaan Kualitatif Bahan Penelitian

5.1.1 Parasetamol

Hasil pemeriksaan kualitatif Parasetamol tercantum pada tabel V.1 dan lampiran 5.

Tabel V.1 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Parasetamol

Pemeriksaan	Hasil Pengamatan	Pustaka
<ul style="list-style-type: none"> • Organoleptis *) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bentuk ▪ Warna ▪ Bau ▪ Rasa 	Serbuk kristalin Putih Tidak berbau Pahit	Serbuk kristalin Putih Tidak berbau Pahit
<ul style="list-style-type: none"> • Reaksi Warna *) : 100 mg zat dilarutkan dalam 10 ml air + 2 tetes FeCl₃ P 0,5 N 	Terbentuk warna biru violet	Terbentuk warna biru violet
<ul style="list-style-type: none"> • Identifikasi Spektrum IR **) : ▪ Gugus –OH ▪ Gugus –N–H ▪ Gugus –C=O ▪ Gugus benzil 	Bilangan gelombang (cm ⁻¹) 3165,47 3323,65 1657,00 1610,71 1564,41 1506,54 1442,88	Bilangan gelombang (cm ⁻¹) 3700 – 3100 3330 – 3060 1680 – 1630 1650 – 1450

*) : pengamatan dilakukan berdasarkan pustaka dari DepKesRI, 1995

**) : pengamatan dilakukan berdasarkan pustaka dari www.aist.go.jp, 2006 ; Meislich *et al*, 1999 ; Silverstein *et al*, 1991 dan Skoog, 1985.

5.1.2 Manitol

Hasil pemeriksaan kualitatif Manitol tercantum pada tabel V.2 dan lampiran 6.

Tabel V.2 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Manitol

Pemeriksaan	Hasil Pengamatan	Pustaka
<ul style="list-style-type: none"> • Organoleptis *) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bentuk ▪ Warna ▪ Bau ▪ Rasa 	Serbuk kristal / granul Putih Tidak berbau Manis	Serbuk kristal / granul Putih Tidak berbau Manis
• Titik Lebur *)	166° – 169 °C	165° – 169 °C
<ul style="list-style-type: none"> • Identifikasi spektrum IR **) : ▪ Gugus –OH ▪ Gugus –C–H ▪ Rasa –C–O– 	Bilangan Gelombang (cm ⁻¹) 3281,21 2970,64 2949,43 2903,13 1259,63 1209,48 1082,16 1020,44	Bilangan gelombang (cm ⁻¹) 3700 – 3100 3000 – 2850 1260 – 1000

*) : pengamatan dilakukan berdasarkan pustaka dari Rowe *et al*, 2003

**) : pengamatan dilakukan berdasarkan pustaka dari www.aist.go.jp, 2006 ; Meislich *et al*, 1999 Silverstein, 1991 dan Skoog, 1985.

5.1.3 Avicel PH 102

Hasil pemeriksaan kualitatif Avicel PH 102 tercantum pada tabel V.3.

Tabel V.3 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Avicel PH 102

Pemeriksaan	Hasil Pengamatan	Pustaka
<ul style="list-style-type: none"> • Organoleptis *) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bentuk ▪ Warna ▪ Bau 	Serbuk halus / granul Putih Tidak berbau	Serbuk halus / granul Putih Tidak berbau
• Titik lebur **) :	262° – 266° C C	260° – 270° C
• Reaksi warna *) : 10 mg zat + 2 ml Larutan Iodinat Zinc Klorida	Terbentuk warna biru	Terbentuk warna biru

*) : pengamatan dilakukan berdasarkan pustaka dari Great Britain the Government of Health, 2002

**) : pengamatan dilakukan berdasarkan pustaka dari Rowe *et al*, 2003

5.1.4 Primogel

Hasil pemeriksaan kualitatif Primogel tercantum pada tabel V.4.

Tabel V.4 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Primogel

Pemeriksaan	Hasil pengamatan	Pustaka
<ul style="list-style-type: none"> • Organoleptis *) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bentuk ▪ Warna ▪ Bau ▪ Rasa 	Serbuk Putih Tidak berbau Tidak berasa	Serbuk Putih Tidak berbau Tidak berasa
<ul style="list-style-type: none"> • Reaksi warna **) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ 0,5 g zat didispersi dalam 2 ml air tanpa pemanasan ▪ Ke dalam 5 ml dari 2 % w/v dispersi + 0,05 Iodine 0,005 M 	Terbentuk gel Terbentuk warna biru	Terbentuk gel Terbentuk warna biru gelap

*) : pengamatan dilakukan berdasarkan pustaka dari Rowe *et al*, 2003

**) : pengamatan dilakukan berdasarkan pustaka dari Great Britain the Government of Health, 1993

5.1.5 Magnesium Stearat

Hasil pemeriksaan kualitatif Magnesium Stearat tercantum pada tabel V.5.

Tabel V.5 Hasil Pemeriksaan Kualitatif Magnesium Stearat

Pemeriksaan	Hasil Pemeriksaan	Pustaka
<ul style="list-style-type: none"> • Organoleptis *) : <ul style="list-style-type: none"> ▪ Bentuk ▪ Warna ▪ Rasa 	Serbuk halus Putih Tidak berasa	Serbuk halus Putih Tidak berasa
<ul style="list-style-type: none"> • Reaksi warna *) : 1 mg zat + 25 ml air + 5 ml HCl P → panaskan ad terbentuk lapisan lemak – air. 0,5 ml lapisan air + 0,2 ml kuning titan P 0,1 % + 0,5 ml NaOH P 10 % b/v 	Terbentuk kekeruhan berwarna merah cerah yang perlahan menjadi endapan merah coklat	Terbentuk kekeruhan berwarna merah cerah yang perlahan menjadi endapan merah coklat

*) : pengamatan dilakukan berdasarkan pustaka dari Great Britain the Government of Health, 1993

5.2 Pemeriksaan Karakteristik Serbuk Massa Cetak

Hasil pemeriksaan karakteristik serbuk massa cetak tercantum pada tabel V.6 dan lampiran 10.

Tabel V.6 Hasil Pemeriksaan Karakteristik Serbuk Massa Cetak

Pemeriksaan *)	Formula 0	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
Kecepatan alir (g/detik) :					
• Sebelum ditambah lubrikan	13,25 ± 0,78	13,40 ± 0,37	13,64 ± 0,28	14,30 ± 0,53	14,38 ± 0,83
• Setelah ditambah lubrikan	13,64 ± 0,28	13,92 ± 0,81	14,01 ± 1,57	15,23 ± 0,13	16,24 ± 0,67
Sudut diam (°) :					
• Sebelum ditambah lubrikan	26,55 ± 1,27	25,75 ± 1,45	25,36 ± 1,79	24,84 ± 0,88	24,51 ± 0,98
• Setelah ditambah lubrikan	25,70 ± 0,65	25,56 ± 0,86	25,23 ± 0,67	24,82 ± 0,27	24,07 ± 0,46
Kandungan Lengas (%)	1,20	1,59	1,75	1,80	1,98

*) : data merupakan rerata 3 kali pengukuran ± SD.

5.3 Pemeriksaan Keseragaman Kadar Parasetamol

5.3.1 Pembuatan Kurva Baku Parasetamol

1. Penentuan Panjang Gelombang Maksimum Parasetamol

Hasil pengamatan panjang gelombang maksimum Parasetamol diperoleh pada 243,96 nm. Kurva absorban vs panjang gelombang tercantum pada lampiran 7.

2. Pembuatan Kurva Baku Parasetamol

Hasil pembuatan kurva baku Parasetamol pada panjang gelombang 243,96 nm diperoleh persamaan garis regresi $y = 0,0646x + 0,0015$ dan koefisien korelasi (r) = 0,9998. Nilai r tersebut lebih besar dari r tabel (Lampiran 18) yaitu 0,707 sehingga persamaan garis yang diperoleh menunjukkan linieritas yang baik. Kurva baku absorban vs kadar Parasetamol tercantum pada lampiran 8.

5.3.2 Pemeriksaan Pengaruh Bahan Tambahan terhadap Serapan Larutan Parasetamol

Hasil pemeriksaan menunjukkan tidak ada pengaruh bahan tambahan terhadap nilai serapan larutan Parasetamol. Hasil selengkapnya tercantum pada lampiran 9.

5.3.3 Pemeriksaan Keseragaman Kadar Parasetamol dalam Serbuk Massa Cetak

Hasil pemeriksaan keseragaman kadar Parasetamol dalam serbuk massa cetak tercantum pada tabel V.7 dan lampiran 11.

Tabel V.7 Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Parasetamol

Formula	Rerata Kadar (mg) *	Rerata Kadar (%) *
Formula 0	79,77 ± 3,45	99,71 ± 3,45
Formula I	74,37 ± 1,22	92,97 ± 1,23
Formula II	73,57 ± 0,07	91,96 ± 0,08
Formula III	76,77 ± 3,24	95,96 ± 3,24
Formula IV	76,95 ± 1,16	96,11 ± 1,15

* : data merupakan rerata 3 kali pengukuran ± % RSD.

5.4 Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

Hasil pemeriksaan mutu fisik tablet tercantum pada tabel V.8 dan lampiran 12 – 13.

Tabel V.8 Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Tablet

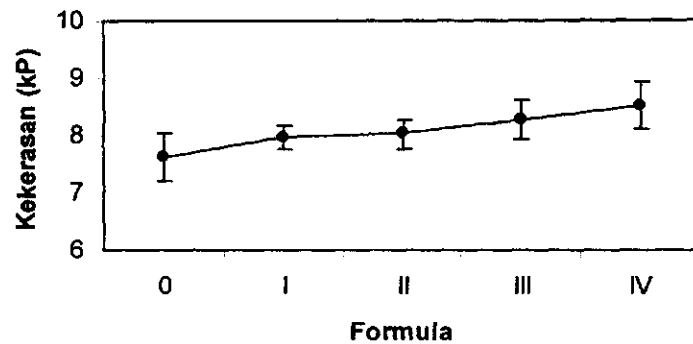
Pemeriksaan	Formula 0	Formula I	Formula II	Formula III	Formula IV
Kekerasan (kP) *)	7,63 ± 0,42	7,97 ± 0,20	8,03 ± 0,26	8,28 ± 0,34	8,52 ± 0,41
Kerapuhan (%) **)	0,87 ± 0,01	0,78 ± 0,01	0,75 ± 0,08	0,70 ± 0,06	0,69 ± 0,06
Waktu hancur (detik) ***)	24,0 ± 1,55	12,3 ± 0,52	14,0 ± 0,00	16,3 ± 0,82	22,3 ± 1,03
Tebal (mm) *)	3,05 ± 0,00	3,10 ± 0,00	3,15 ± 0,00	3,20 ± 0,00	3,25 ± 0,00

*) : data merupakan rerata 5 kali pengukuran ± SD.

***) : data merupakan rerata 3 kali pengukuran ± SD.

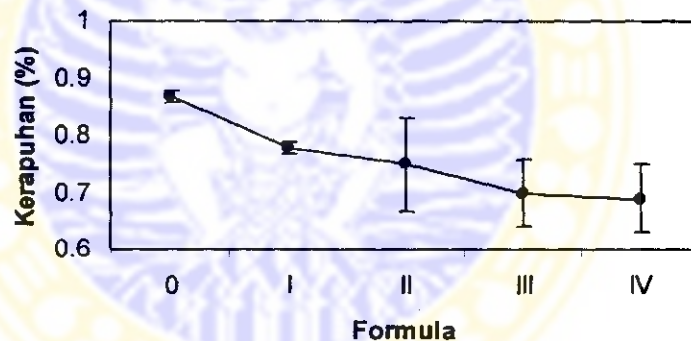
***): data merupakan rerata 6 kali pengukuran ± SD.

Profil mutu fisik tablet tercantum dalam gambar dibawah ini :



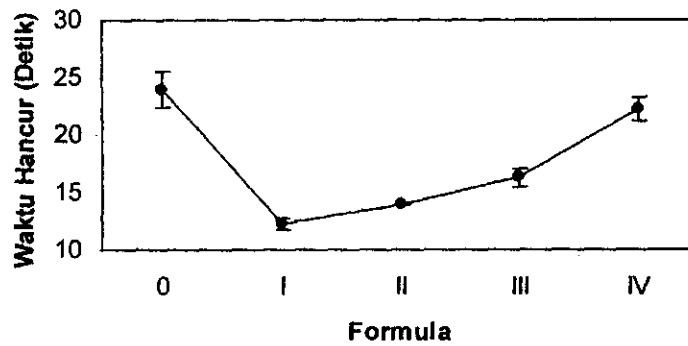
Gambar 5.1 Profil Kekerasan Tablet Tiap Formula

Profil kekerasan sediaan *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol pada gambar 5.1 menunjukkan bahwa semakin besar kadar disintegran maka tablet yang dihasilkan semakin keras.



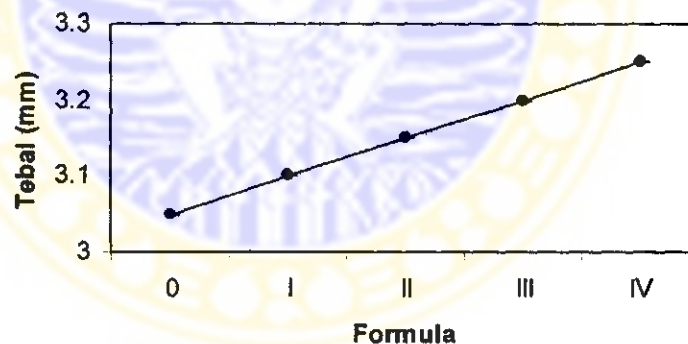
Gambar 5.2 Profil Kerapuhan Tablet Tiap Formula

Profil kerapuhan sediaan *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol pada gambar 5.2 menunjukkan bahwa semakin besar kadar disintegran maka kerapuhan tablet yang dihasilkan semakin rendah karena hasil kerapuhan tablet berbanding terbalik dengan kekerasannya.



Gambar 5.3 Profil Waktu Hancur Tablet Tiap Formula

Profil waktu hancur sediaan *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol pada gambar 5.3 menunjukkan bahwa pada formula kontrol (F0) waktu hancur tablet sudah memenuhi persyaratan ODT meskipun tanpa menggunakan primogel dalam formula. Sedangkan pada formula yang mengandung primogel terlihat bahwa dengan meningkatnya kadar primogel maka waktu hancurnya semakin lama.



Gambar 5.4 Profil Tebal Tablet Tiap Formula

Profil tebal sediaan *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol pada gambar 5.4 menunjukkan bahwa semakin besar kadar disintegran maka tebal tablet yang dihasilkan juga semakin meningkat.

5.5 Pemeriksaan Keseragaman Kadar Parasetamol dalam Tablet

Hasil pemeriksaan keseragaman kadar Parasetamol dalam tablet tercantum pada tabel V.9 dan lampiran 14.

Tabel V.9 Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Parasetamol dalam Tablet

Formula	Rerata Kadar (mg) *	Rerata Kadar (%) *
Formula 0	76,65 ± 4,76	96,87 ± 5,53
Formula I	76,16 ± 0,88	95,71 ± 0,93
Formula II	72,77 ± 0,78	91,27 ± 0,66
Formula III	78,55 ± 2,13	98,07 ± 1,69
Formula IV	75,45 ± 1,52	94,99 ± 1,47

* : data merupakan rerata 3 kali pengukuran ± % RSD.

5.6 Analisis Statistik Mutu Fisik *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol

Hasil pemeriksaan mutu fisik *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol dianalisis secara statistik menggunakan analisis varian (anava) satu arah jenis rancangan *Completely Randomized Design* (CRD) dan *Honestly Significant Difference Test* (Uji HSD) untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan bermakna.

Data hasil pemeriksaan kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet masing – masing formula secara statistik tercantum pada lampiran 15 – 17. Dari hasil analisis diketahui bahwa F hitung > F tabel dengan derajat kepercayaan 95 % ($\alpha = 0,05$), dengan demikian terdapat perbedaan minimal satu pasang formula. Tabel F tercantum pada lampiran 19.

5.6.1 Analisis Statistik Kekerasan ODT Parasetamol

Hasil analisis statistik kekerasan ODT Parasetamol menggunakan SPSS 12.0 diperoleh F hitung (4,878) > F tabel (2,87) yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada derajat kepercayaan 95 % ($\alpha = 0,05$). Melalui uji HSD diketahui bahwa antara F0 dengan FIII dan FIV berbeda bermakna dan antara FI hingga FIV tidak ada perbedaan bermakna seperti terlihat pada tabel V.10. Hasil analisis statistik selengkapnya tercantum pada lampiran 15.

Tabel V.10 Harga Mutlak Selisih Rerata Kekerasan Tablet antar Formula

Rerata tiap formula	F0 7,63	FI 7,97	FII 8,03	FIII 8,28	FIV 8,52
F0 7,63	–	0,34	0,40	0,65*	0,89*
FI 7,97	0,34	–	0,06	0,31	0,55
FII 8,03	0,40	0,06	–	0,25	0,49
FIII 8,28	0,65*	0,31	0,25	–	0,24
FIV 8,52	0,89*	0,55	0,49	0,24	–

* : berbeda bermakna

5.6.2 Analisis Statistik Kerapuhan ODT Parasetamol

Hasil analisis statistik kerapuhan ODT Parasetamol menggunakan SPSS 12.0 diperoleh F hitung (6,702) > F tabel (3,48) yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada derajat kepercayaan 95 % ($\alpha = 0,05$). Melalui uji HSD diketahui bahwa antara antara F0 dengan FIII dan FIV berbeda bermakna dan antara FI hingga FIV tidak ada perbedaan bermakna seperti terlihat pada tabel V.11. Hasil analisis statistik selengkapnya tercantum pada lampiran 16.

Tabel V.11 Harga Mutlak Selisih Rerata Kerapuhan Tablet antar Formula

Rerata tiap formula	F0 0,87	FI 0,78	FII 0,75	FIII 0,70	FIV 0,69
F0 0,87	–	0,09	0,12	0,17*	0,18*
FI 0,78	0,09	–	0,03	0,08	0,09
FII 0,75	0,12	0,03	–	0,05	0,06
FIII 0,70	0,17*	0,08	0,05	–	0,01
FIV 0,69	0,18*	0,09	0,06	0,01	–

* : berbeda bermakna

5.6.3 Analisis Statistik Waktu Hancur ODT Parasetamol

Hasil analisis statistik waktu hancur ODT Parasetamol menggunakan SPSS 12.0 diperoleh F hitung (179,773) > F tabel (2,76) yang menunjukkan adanya perbedaan bermakna pada derajat kepercayaan 95 % ($\alpha = 0,05$). Melalui uji HSD diketahui bahwa antara F0 hingga FIV terdapat perbedaan bermakna seperti terlihat pada tabel V.12. Hasil analisis statistik selengkapnya tercantum pada lampiran 17.

Tabel V.12 Harga Mutlak Selisih Rerata Waktu Hancur Tablet antar Formula

Rerata tiap formula	F0	FI	FII	FIII	FIV
F0 24,00	24,00	12,33	14,00	16,33	22,33
F0 24,00	–	11,67*	10,00*	7,67*	1,67*
FI 12,33	11,67*	–	1,67*	4,00*	10,00*
FII 14,00	10,00*	1,67*	–	2,33*	8,33*
FIII 16,33	7,67*	4,00*	2,33*	–	6,00*
FIV 22,33	1,67*	10,00*	8,33*	6,00*	–

* : berbeda bermakna

BAB VI

PEMBAHASAN

Telah dilakukan penelitian mengenai pengaruh perbedaan kadar Primogel sebagai disintegran terhadap mutu fisik sediaan *Orally Disintegrating Tablet* (ODT) Parasetamol yang dibuat dengan metode cetak langsung. Kadar Primogel yang diteliti adalah 2 %, 4 %, 6 %, dan 8 %.

Pada awal penelitian, dilakukan pemeriksaan kualitatif bahan baku yang akan digunakan, yaitu Parasetamol, Manitol, Avicel PH 102, Primogel, dan Magnesium Stearat. Pemeriksaan ini dilakukan untuk mengetahui kesesuaian karakteristik masing – masing bahan tersebut dengan karakteristik yang tercantum dalam pustaka yang meliputi organoleptis, reaksi warna, titik lebur, serta pemeriksaan spektrum infra merah senyawa.

Untuk menentukan panjang gelombang maksimum parasetamol digunakan larutan baku kadar 6,0 ppm, 10,0 ppm dan 15 ppm. Ketiganya memberikan serapan maksimum pada panjang gelombang 243,96 nm (Lampiran 7). Hasil *scanning* pengaruh bahan tambahan terhadap serapan larutan parasetamol menunjukkan bahwa bahan tambahan dengan serapan 0,7440, yang digunakan dalam formula terbukti tidak mempengaruhi serapan larutan parasetamol yaitu 0,7392 pada panjang gelombang yang sama, yaitu 243,93 nm (Lampiran 9). Sedangkan persamaan kurva baku yang diperoleh dari larutan baku Parasetamol dengan kadar 2,0 ppm hingga 15,0 ppm adalah $y = 0,0646x - 0,0015$ dengan koefisien korelasi (r) = 0,9998. Nilai r yang diperoleh lebih besar dari r tabel (0,707). Hasil tersebut menunjukkan adanya korelasi yang baik antara kadar parasetamol dengan serapannya (Lampiran 8).

Metode pembuatan sediaan *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol yang digunakan dalam penelitian ini adalah cetak langsung. Alasan dipilih metode ini karena menggunakan peralatan konvensional, memiliki tahap produksi yang singkat sehingga menghemat biaya, waktu, tenaga, dan tempat produksi. Selain itu, dengan metode ini degradasi komponen dalam tablet yang peka terhadap suhu dan kelembaban dapat dihindari (www.pharmpedia.com, 2005).

Manitol yang akan digunakan terlebih dahulu dibuat granul dengan pembasah air lalu dikeringkan dalam oven pada suhu 40 °C selama 10 menit. Granul kering diayak dengan pengayak ukuran 40 dan 60 Mesh secara bersamaan. Manitol granul yang digunakan dalam formula adalah yang tertinggal pada pengayak ukuran 60 Mesh (ukuran granul \pm 50 Mesh). Tujuannya adalah untuk menyeragamkan ukuran partikel manitol dengan bahan lain dalam formula agar dalam proses pencampuran tidak terjadi segregasi antar partikel bahan aktif dan bahan tambahan yang menyebabkan campuran serbuk massa cetak tidak homogen. Untuk membuat tabletnya, masing – masing bahan ditimbang sebanyak yang diperlukan lalu dicampur dalam *tumbling mixer*. Parasetamol dicampur dengan manitol selama 5 menit, kemudian berturut – turut dicampur dengan avicel PH 102 dan primogel masing – masing selama 5 menit. Sebelum ditambah Mg Stearat, dilakukan pemeriksaan kecepatan alir dan sudut diam terhadap serbuk. Setelah Mg Stearat dicampur selama 5 menit, dilakukan pemeriksaan kecepatan alir dan sudut diam kembali, serta pemeriksaan homogenitas kadar parasetamol dalam serbuk massa cetak untuk mengetahui apakah campuran tersebut memenuhi persyaratan homogenitas untuk dicetak menjadi tablet.

Serbuk ditimbang satu persatu dan dicetak menggunakan *hydraulic press* dengan diameter 13 mm dan tekanan 1 ton selama 3 detik. Selanjutnya dilakukan pemeriksaan mutu fisik dan hasil yang diperoleh dianalisis secara statistik menggunakan metode Analisis Varian (ANOVA) satu arah jenis rancangan *Completely Randomized Design* (CRD) dengan derajat kepercayaan (α) 0,05 dan uji *Honestly Significant Difference* (HSD test) untuk mengetahui ada tidaknya perbedaan bermakna antar formula.

Hasil pemeriksaan kecepatan alir sebelum dan setelah penambahan lubrikan berturut – turut adalah 13,25 – 14,38 g/detik dan 13,64 – 16,24 g/detik (Lampiran 10). Hasil tersebut menunjukkan adanya peningkatan kecepatan alir dengan adanya lubrikan Mg Stearat. Sedangkan hasil pemeriksaan sudut diam sebelum dan setelah penambahan lubrikan berturut – turut adalah 26,55° – 24,51° dan 25,70° – 24,07° (Lampiran 10). Ditinjau dari sudut diamnya, serbuk massa cetak yang mengalir bebas mempunyai sudut diam kurang dari 25° (Wells, 1988), dengan demikian dari hasil pemeriksaan yang diperoleh menunjukkan bahwa

serbuk massa cetak yang dibuat dapat mengalir dengan bebas. Adanya peningkatan kecepatan alir dan penurunan sudut diam setelah penambahan lubrikan disebabkan karena partikel Mg Stearat dapat melapisi permukaan partikel serbuk yang tadinya kasar menjadi halus dan mendekati bentuk sferis sehingga gaya kohesi antar partikel kecil dan serbuk massa cetak lebih mudah mengalir (Wadke & Jacobson, 1980). Pemeriksaan kecepatan alir dan sudut diam dilakukan untuk menjamin aliran serbuk massa cetak yang seragam karena dapat mempengaruhi volume serbuk yang diisikan kedalam *punch* yang akan mempengaruhi keseragaman tebal dan bobot tablet yang dihasilkan. Selain itu, aliran serbuk yang seragam juga dapat menjamin homogenitas bahan aktif yang terkandung dalam tiap tablet.

Hasil pemeriksaan homogenitas kadar parasetamol dalam serbuk massa cetak adalah F0 : $99,71 \pm 3,44$ %; F1 : $92,97 \pm 1,14$ %; FII : $91,96 \pm 0,07$ %; FIII : $95,96 \pm 3,11$ %; dan FIV : $96,19 \pm 1,11$ % (Lampiran 11). Kadar parasetamol tiap tablet 80 mg dengan rentang kadar 90 – 110 %. Rentang kadar parasetamol yang digunakan sebagai acuan adalah dalam bentuk tablet, seharusnya rentang kadar untuk serbuk massa cetak lebih ketat dari persyaratan yang dicantumkan pada tablet. Namun dari hasil pemeriksaan tersebut menunjukkan bahwa parasetamol terdistribusi merata dalam serbuk massa cetak karena memenuhi persyaratan yaitu % RSD kurang dari 6 % (DepKes RI, 1995).

Pemeriksaan mutu fisik *Orally Disintegrating Tablet* meliputi tebal, kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet. Hasil pemeriksaan tebal tablet pada kelima formula yang diperoleh adalah F0 : 3,05 mm; F1 : 3,10 mm; FII : 3,15 mm; FIII : 3,20 mm; dan FIV : 3,25 mm (Lampiran 13). Besarnya bobot tablet mengakibatkan peningkatan tebal tablet karena kadar disintegran dalam setiap formula semakin besar.

Hasil pemeriksaan kekerasan *Orally Disintegrating Tablet* pada kelima formula yang diperoleh adalah F0 : $7,63 \pm 0,42$ kP; F1 : $7,97 \pm 0,20$ kP; FII : $8,03 \pm 0,26$ kP, FIII : $8,28 \pm 0,34$ kP, dan FIV : $8,52 \pm 0,41$ kP (Lampiran 12). Persyaratan kekerasan sediaan ODT yaitu antara 0,1 – 3 kP (Izza *et al.*, 2004). Secara statistik F0 dengan F1 dan FII tidak berbeda bermakna dan dengan FIII dan FIV berbeda bermakna, sedangkan F1 hingga FIV tidak

berbeda bermakna (Lampiran 15). Hasil tersebut menunjukkan bahwa semakin besar kadar disintegran maka tablet yang dihasilkan semakin keras. Selain itu, penambahan avicel dalam formula untuk menutupi sifat parasetamol yang tidak kompresibel dapat meningkatkan kompresibilitas serbuk massa cetak karena avicel dapat membentuk deformasi plastis setelah dicetak dengan tekanan tertentu sehingga terjadi kontak antar permukaan partikel yang dapat membentuk massa yang kompak, sehingga kekerasan tabletnya tinggi. Walaupun kekerasan seluruh formula lebih besar dari persyaratan kekerasan sediaan ODT, akan tetapi jika waktu hancurnya memenuhi persyaratan maka hal tersebut tidak menjadi masalah. Selain itu, semakin keras tablet yang dihasilkan maka dapat memperbaiki kerapuhannya sehingga tidak perlu perlakuan khusus dalam pengemasannya.

Hasil persentase kerapuhan *Orally Disintegrating Tablet* pada kelima formula yang diperoleh adalah $F_0 : 0,87 \pm 0,01 \%$; $F_I : 0,78 \pm 0,01 \%$; $F_{II} : 0,75 \pm 0,08 \%$; $F_{III} : 0,70 \pm 0,06 \%$; dan $F_{IV} : 0,69 \pm 0,06 \%$ (Lampiran 12). Persyaratan kerapuhan ODT yang baik adalah kurang dari 1 % (Izza *et al.*, 2004) dan seluruh formula ODT telah memenuhi persyaratan tersebut. Secara statistik F_0 dengan F_I dan F_{II} tidak berbeda bermakna dan dengan F_{III} dan F_{IV} berbeda bermakna, sedangkan F_I hingga F_{IV} tidak berbeda bermakna (Lampiran 16). Hasil kerapuhan tablet berbanding terbalik dengan kekerasannya, semakin keras tablet yang dihasilkan maka kerapuhannya semakin rendah dengan meningkatnya kadar primogel.

Hasil pemeriksaan waktu hancur *Orally Disintegrating Tablet* pada kelima formula yang diperoleh adalah $F_0 : 24,0 \pm 1,55$ detik, $F_I : 11,0 \pm 1,55$ detik, $F_{II} : 14,0 \pm 0,00$ detik, $F_{III} : 15,5 \pm 0,55$ detik, $F_{IV} : 19,5 \pm 1,38$ detik (Lampiran 13). Persyaratan waktu hancur sediaan ODT adalah kurang dari 30 detik (Izza *et al.*, 2004). Secara statistik kelima formula saling berbeda bermakna (Lampiran 17). Dari data diatas F_0 sebagai kontrol (tanpa disintegran) sudah memenuhi persyaratan waktu hancur sediaan ODT. Hal ini terjadi akibat adanya avicel dalam jumlah cukup besar dalam formula yang selain berfungsi sebagai pengisi tablet, avicel juga mempunyai sifat sebagai disintegran mulai kadar 5 %. Kadar optimum primogel sebagai disintegran adalah 4 % (Rowe *et al.*, 2003). Pada F_I hingga F_{IV} terlihat waktu hancur ODT semakin lama dengan

peningkatan kadar primogel. Hal ini dikarenakan penggunaan primogel melebihi kadar optimalnya dapat menyebabkan terbentuknya massa kental dan gel di dalam air yang dapat menghalangi pecahnya tablet sehingga waktu hancur tablet semakin lama. Selain itu, penggunaan primogel lebih efektif pada kadar rendah karena kemampuan mengembangnya sangat besar hingga 300 kali volumenya (Rowe *et al*, 2003 ; www.pharmpedia.com, 2005). Hal ini dapat dibuktikan pada FII yang mengandung primogel 2 % menghasilkan tablet dengan waktu hancur lebih cepat dibandingkan ketiga formula yang mengandung primogel lainnya.

Pemeriksaan terakhir yang dilakukan terhadap *Orally Disintegrating Tablet* adalah pemeriksaan keseragaman kadar Parasetamol dalam tablet. Hasilnya adalah F0 : $96,86 \pm 5,36$ %; F1 : $95,71 \pm 0,88$ %; FII : $91,27 \pm 0,59$ %, FIII : $98,06 \pm 2,28$ %; FIV : $95,33 \pm 1,59$ % (Lampiran 14). Hasil penetapan kadar parasetamol dalam tablet tersebut telah memenuhi persyaratan sesuai dengan yang tercantum dalam pustaka yaitu tiap tablet mengandung parasetamol pada rentang 90 – 110 % dengan % RSD kurang dari 6 % (DepKes RI, 1995).

Dari pembahasan diatas, penggunaan primogel sebagai disintegran dengan kadar 2 %, 4 %, 6 %, dan 8 % menunjukkan hasil pemeriksaan mutu fisik yang beragam. Meskipun kekerasan tablet yang dihasilkan lebih tinggi, namun hal tersebut tidak masalah karena kerapuhan dan waktu hancurnya memenuhi persyaratan sediaan *Orally Disintegrating Tablet* yang baik.

BAB VII

KESIMPULAN DAN SARAN

7.1 Kesimpulan

Dari hasil penelitian yang telah dilakukan dapat disimpulkan bahwa :

1. Perbedaan kadar Primogel 2 %, 4 %, 6 %, dan 8 % sebagai disintegran menyebabkan peningkatan kekerasan dan waktu hancur, namun menurunkan kerapuhan sediaan *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol yang dibuat secara cetak langsung.
2. Kadar primogel sebesar 2 % merupakan formula yang optimal untuk ODT Parasetamol karena dapat menghasilkan waktu hancur yang paling cepat serta kekerasan dan kerapuhan *Orally Disintegrating Tablet* yang baik.

7.2 Saran

1. Perlu dilakukan penelitian lebih lanjut mengenai profil disolusi dan stabilitas fisik *Orally Disintegrating Tablet* Parasetamol dengan primogel sebagai disintegran.
2. Pada sediaan *Orally Disintegrating Tablet* perlu ditambahkan pemanis dan pewarna untuk meningkatkan aseptabilitasnya karena sediaan ini ditujukan untuk pediatri.

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. 251 – 272.
- Armstrong, N. A., 1988. Oral Solids, *in* : Michael, E. Aulton, (Ed), **Pharmaceutics The Science of Dosage Forms Design**, International Student Ed, New York : Churchill Livingstone, p. 9 – 11.
- Banker, G. S., N. R. Anderson, 1989. Tablet, *in* : Lachman, L., H. A. Liebermann, J.L. Kanig, (Eds.), Terjemahan : Siti Suyatmi, **Teori dan Praktek Farmasi Industri**; Edisi Ketiga, Vol. 2, Jakarta : Universitas Indonesia Press, p. 647 – 648, 654, 660, 690 – 693 .
- Brown, David., 2005. Orally Disintegrating Tablets – Taste Over Speed. **Oral Delivery**, *in* : <http://www.deliverytech.com/>.
- Carter, J. C., 2003. The Role of Disintegrants in Pharmaceutical Formulations, **PharmaInfo.net**.
- Carstensen, J. T, 1977. **Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Forms**, New York : John Wiley & Sons, p. 133.
- Chang, R. K., 2000. Fast Dissolving Tablets, **J. Pharm. Tech.**, *in* : <http://www.findarticles.com/>.
- Daniel, W. W., 1978. **Biostatistics : A Foundation for Analysis in The Health Sciences**, 2nd Ed., John Willey and Son, Inc., New York, p. 203 – 221.
- Departemen Kesehatan RI, 1979. **Farmakope Indonesia**, Edisi III, Jakarta, hal. 37 – 38, 338, 354, 764.
- Departemen Kesehatan RI, 1995. **Farmakope Indonesia**, Edisi IV, Jakarta, hal. 4, 519 – 520 , 649 – 651, 1083 – 1087.
- 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.
- Gohel M. C., Jogani P. D., 2005. A Review of Co-processed Directly Compressible Excipients, **J. Pharm. Pharmac. Sci.** *in* : <http://www.cspscanada.org/>.

- Gunsel, W. C., Swartz, C. J., Kanig, J. L., 1976. Tablet, *in* : Lachman, H.A. (Ed.), **The Theory and Practice of Industrial Pharmacy**, 2nd Ed, Philadelphia : Lea and Febriger, p. 305 – 336.
- Izza, A., A. Khawla, H. Vincent., Graham, D., k. Matthew, K., 2004. Fast Dissolving Tablet, **J. Pharm. Patent**, *in* : <http://www.pharmcast.com/>.
- Joshi A. A., Duriez X., 2004. Added Functionality Excipients : An Answer to Challenging Formulations : Added Functionality Excipients Facilitate the Development of Novel Drug Delivery Methods and Improve Processing Techniques, **Pharmaceutical Technology**, *in* : <http://www.findarticles.com/>.
- Kuchekar, B. S., A. C. Badhan, H. S. Mahajan, 2003. Mouth Dissolving Tablets : A Novel Drug Delivery System, **Pharma Times**, Vol. 35.
- Lund, W., (Ed.), 1994. **The Pharmaceutical Codex**, 12th Ed, London : The Pharmaceutical Press, p. 987 – 992.
- 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.
- Martin, A., J. Swarbick, A. Cammarata, 1993. Physical Pharmacy, Terjemahan : Yoshita, **Farmasi Fisik**, Edisi Ketiga, Jilid Kedua, Jakarta : Universitas Indonesia Press, hal. 845 – 849, 1188 – 1195.
- Mc Evoy, G. K., 2002. **AHFS Drug Information**. Bethesda : American Society of Health System Pharmacist Inc, p. 2099 – 2103.
- Meislich, H., Nechamkin, H., Sharefkin, J., Hademenos, G.J., 1999, **Schaum's Outline of Theory and Problems of Organic Chemistry**, 3rd Ed, USA : McGraw-Hill Companies, Inc., p. 230 – 255.
- Murhammer, J., Ross, M., Bebout, K., 2004. Orally Disintegrating Tablets – High Alert Medications, **Pharmacy Services**, *in* : <http://www.vh.org/>.
- Parrot, E. L., 1971. **Pharmaceutical Technology, Fundamental Pharmaceutics**, 3rd Edition, Minniapolis USA : Burges Publishing Company, p. 73 – 86.
- Rowe, R. C., Sheskey, P. J., Weller, P. J., 2003. **Handbook of Pharmaceutical Excipients**, 4th Ed., London : The Pharmaceutical Press and The American Pharmaceutical Association, p. 373 – 376, 386 – 388, 454 – 457, 508 – 509, 581 – 583.
- Silverstein, R. M., Bassler, G. C., Morrill, T. C., 1991. **Spectrometric Identification of Organic Compounds**, 5th Ed, Canada : John Wiley & Sons, Inc., p. 91 – 164.

Skoog, D.A., 1985. **Principles of Instrument Analysis**, 3rd Ed, Philadelphia : Saunders College Publishing, p. 315 – 351.

Wadke D. A., Jacobson H., 1980. *in* : H. A. Lieberman., L. Lachman (Eds.), **Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets**, Vol. I, New York : Marcel Dekker Inc., p. 45 – 46.

Wells, J. L., 1988. **Pharmaceutical Preformulation**. Cichester : Ellis – Horwood Ltd, p. 210.

Wilmana, P. F., 1995. Analgesik – Antipiretik, Analgesik Anti-Inflamasi Non Steroid dan Obat Pirei, *in* : Sulistia. G. Ganiswarna (Ed), **Farmakologi dan Terapi**, Edisi Keempat, Jakarta : Gaya Baru, p. 214 – 215.

<http://www.aist.go.jp/>, 2006. **Spectral Database Organic Compound**.

<http://www.capricornpharma.com/>, 2002. OTC Pharmaceutical Products. **Consumer Healthcare Products**.

<http://www.nbent.com/>, 2005. **Sodium Starch Glycolate**, Disintegrant, Dissolution Aid, Suspending Agent.

<http://www.pharmpedia.com/>, 2005. Direct Compression, **Tablet : Manufacturing Methods**.

<http://www.pharmpedia.com/>, 2005. Disintegrants, **Tablet : Formulation of Tablets**.

Lampiran 1

Sertifikat Analisis Parasetamol

常州华港制药有限公司检验报告单 (副本)

CHANGSHU HUAGANG PHARMACEUTICALS CO., LTD CERTIFICATE OF ANALYSIS

品名 Product name	对乙酰氨基酚 (扑热息痛) Acetaminophen (Paracetamol)	
批号 Batch No	0405132	
检验依据 Standard	BP2000/USP25	
生产日期 Manufacturing date	04-05-25	
检验日期 Analysis date	04-05-26	
有效期至 Expiry date	08-05-25	
数量 Quantity	25 KGS	40 DRUMS
项目(Tests)	结果(Results)	标准(Specifications)
性状 Characters	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
水份 Water	0.10 %	≤0.5 %
灼烧残渣 Residue on ignition	0.02 %	≤0.5 %
氯化物 Chloride	≤0.014 %	≤0.014 %
硫酸盐 Sulfate	≤0.02 %	≤0.02 %
砷化物 Arsenide	符合规定 Complies	符合规定 Complies
重金属 Heavy metals	≤0.001 %	≤0.001 %
易炭化物 Readily carbonizable substances	符合规定 Complies	符合规定 Complies
游离对氨基酚 Free-p-aminophenol	≤0.005 %	≤0.005 %
有关物质 Related substances	符合规定 Complies	符合规定 Complies
有机挥发性杂质 Organic volatile 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%

PO. 241894
8ctomashu(460. FCH)



BP2000/USP25 版检验符合规定
Complies with the requirements of the BP2000/USP25
复核者 化验员
Inspector

Lampiran 2

Sertifikat Analisis Manitol



LC 1 EEGQ

CERTIFICATE OF ANALYSIS/QUALITY

PAGE 1

PT SIGNA HUSADA
 JALAN DAAN MOGOT KM 17
 JAKARTA 11840
 INDONESIA

PEARLITOL 150 C - MANNITOL 60

CUSTOMER.... SIGNA HUSADA/INDONES

450001 D

INVOICE..... VOP35T1
 TONNAGE..... 18.000 KG
 CONTRACT.... D31129A
 ORDER..... 12515
 BATCH..... E145A
 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, 9 APRIL 2005

Quality Assurance Manager

Certificate has an electronic signature.

Lampiran 3**Sertifikat Analisis Primogel**

YUNG ZIP CHEMICAL IND. CO., LTD.

59, Yu Shih Road
Youth Industrial District
Tachia, Taiwan, 437
R. O. C.

TEL: 886-4-26818780, 26811344

FAX: 886-4-26812911

CERTIFICATE OF ANALYSIS***DST***

(Sodium Starch Glycolate)

Lot No.: SSGY00181

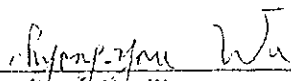
Mfg. Date: Jan. 30, 2005

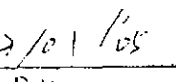
Analysis Following: USP 28-NF 23

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 %

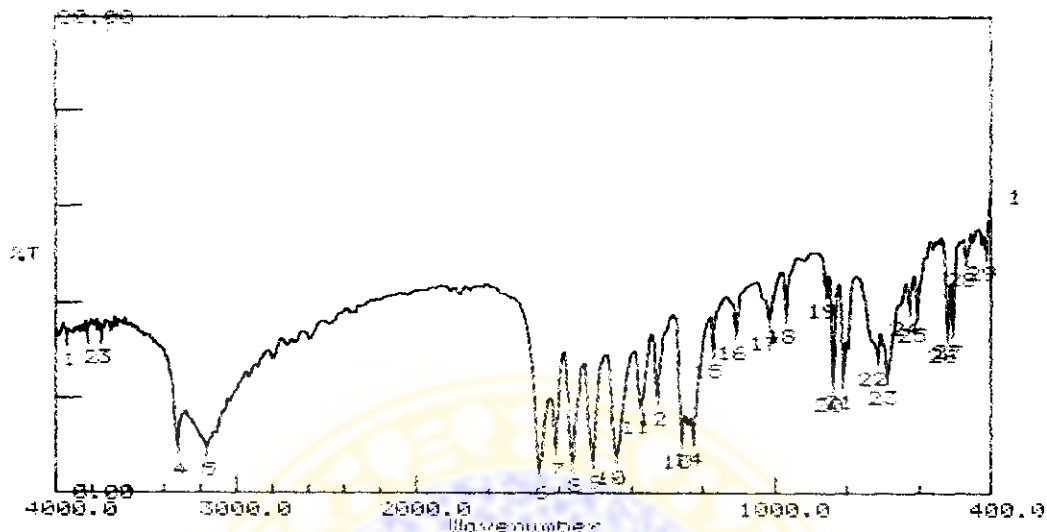
Conclusion : Passed


Chyang-Yau Wu
Supervisor, Quality Control


Date
02/16/2005/A0053

Lampiran 5

Spektrum Infra Merah Parasetamol

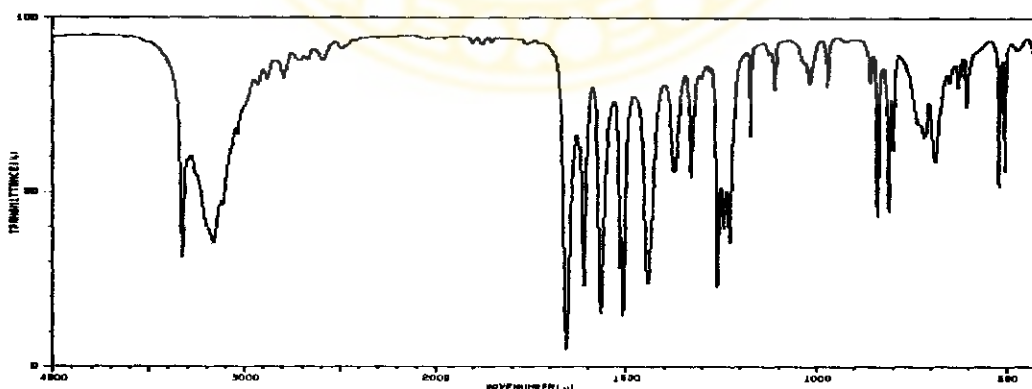


Condition
 upper 80.00 lower 0.00 depth 2.00

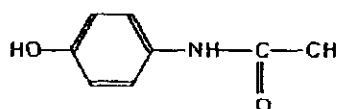
Peak table

1:	3909.00	(26.5)	2:	3821.33	(26.9)	3:	3746.10	(27.0)
4:	3323.65	(8.0)	5:	3165.47	(8.0)	6:	1657.00	(4.0)
7:	1610.71	(8.0)	8:	1564.41	(5.3)	9:	1506.54	(5.8)
10:	1442.88	(6.6)	11:	1371.51	(15.2)	12:	1327.14	(16.5)
13:	1259.60	(9.2)	14:	1226.84	(9.7)	15:	1172.83	(24.6)
16:	1107.24	(27.7)	17:	1014.65	(29.2)	18:	968.35	(30.5)
19:	856.47	(34.7)	20:	837.18	(18.9)	21:	808.25	(19.5)
22:	713.73	(23.3)	23:	686.72	(20.2)	24:	625.00	(31.8)
25:	603.77	(30.7)	26:	518.90	(27.3)	27:	503.47	(28.0)
28:	466.82	(40.1)	29:	410.87	(41.1)			

Spektrum Infra Merah Parasetamol Pustaka

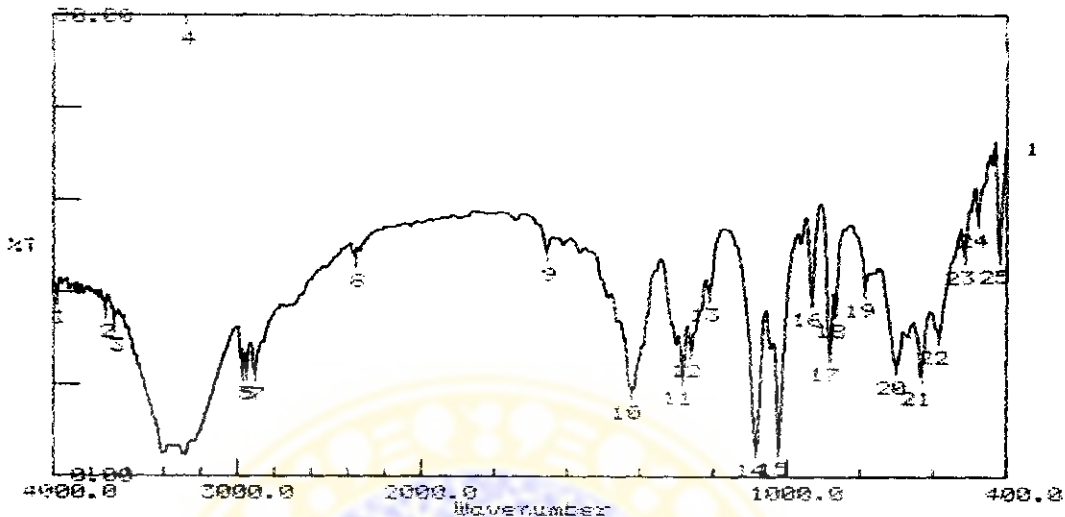


3326	30	1667	4	1373	63	1108	77	716	62
3165	33	1624	68	1329	52	978	77	689	57
3149	37	1611	21	1261	21	858	79	660	79
3114	44	1607	14	1244	37	839	41	626	77
3036	64	1516	26	1238	46	809	42	605	72
2930	77	1508	13	1228	34	797	68	521	49
2796	79	1444	22	1173	64	729	65	604	63



Lampiran 6

Spektrum Infra Merah Manitol

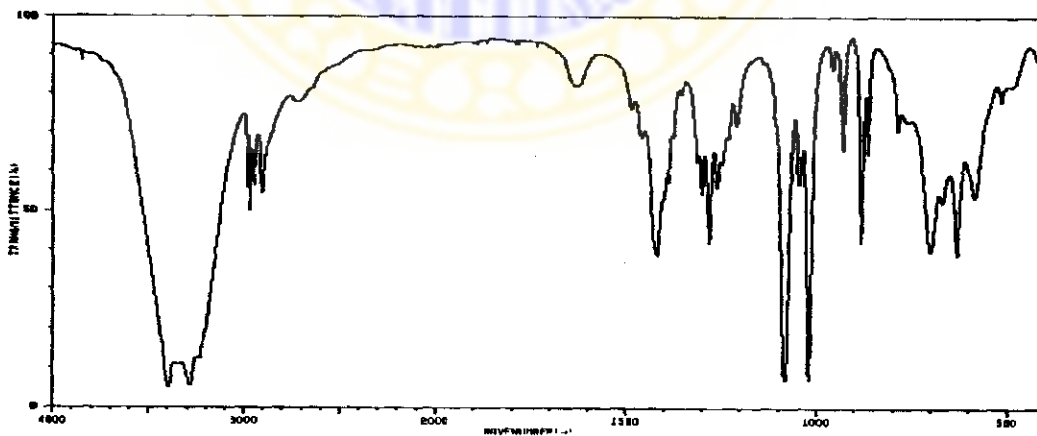


Condition
 upper 80.00 lower 0.00 depth 2.00

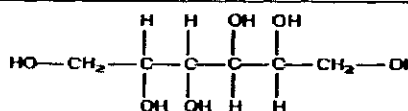
Peak table

1:	3981.43	(31.6)	2:	3721.02	(29.2)	3:	3670.87	(26.8)
4:	3281.21	(3.6)	5:	2970.64	(18.4)	6:	2949.43	(18.5)
7:	2903.13	(18.2)	8:	2357.23	(38.1)	9:	1655.07	(39.2)
10:	1421.67	(15.1)	11:	1282.76	(17.6)	12:	1259.63	(22.5)
13:	1209.48	(32.3)	14:	1082.16	(5.1)	15:	1020.44	(5.3)
16:	919.77	(31.5)	17:	881.55	(21.8)	18:	864.19	(29.5)
19:	785.10	(33.1)	20:	700.22	(19.6)	21:	630.78	(17.6)
22:	592.55	(24.9)	23:	513.11	(38.8)	24:	476.46	(45.2)
25:	418.59	(39.0)						

Spektrum Infra Merah Manitol Pustaka

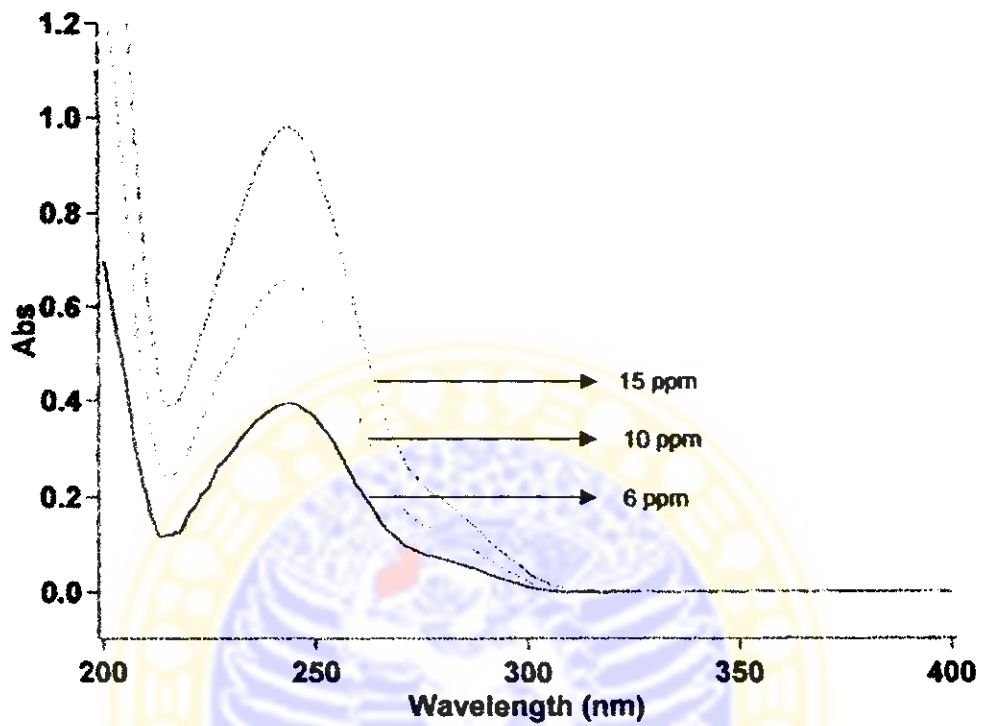


3062	84	2720	74	1314	60	1046	65	701	36
3399	4	1636	78	1301	52	1026	7	660	50
3209	5	1480	74	1282	41	950	84	631	37
2966	63	1460	68	1260	63	930	64	606	62
2871	47	1419	37	1247	60	883	41	517	74
2948	55	1389	55	1210	70	865	62		
2812	62	1364	77	1083	7	786	68		

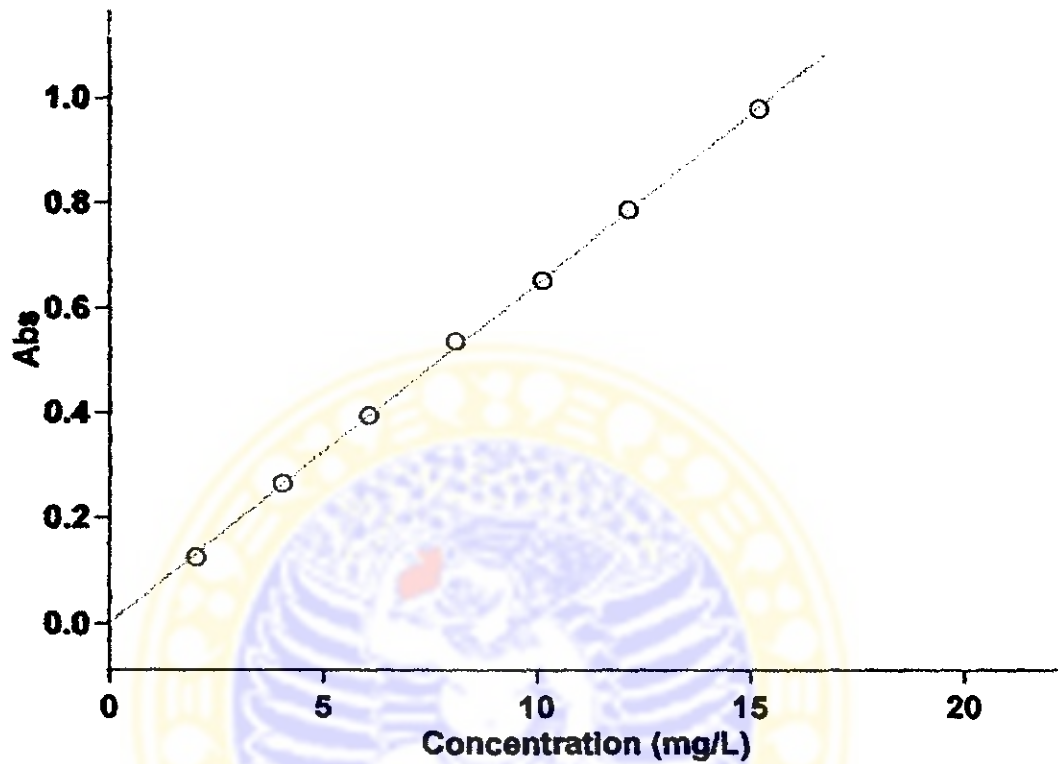


Lampiran 7

Spektra Parasetamol pada Panjang Gelombang Maksimum



Panjang Gelombang (nm)	Absorban	Kadar Parasetamol (ppm)
243,96	0,3929	6,0
243,96	0,6563	10,0
243,96	0,9763	15,0

Lampiran 8**Kurva Baku Parasetamol**

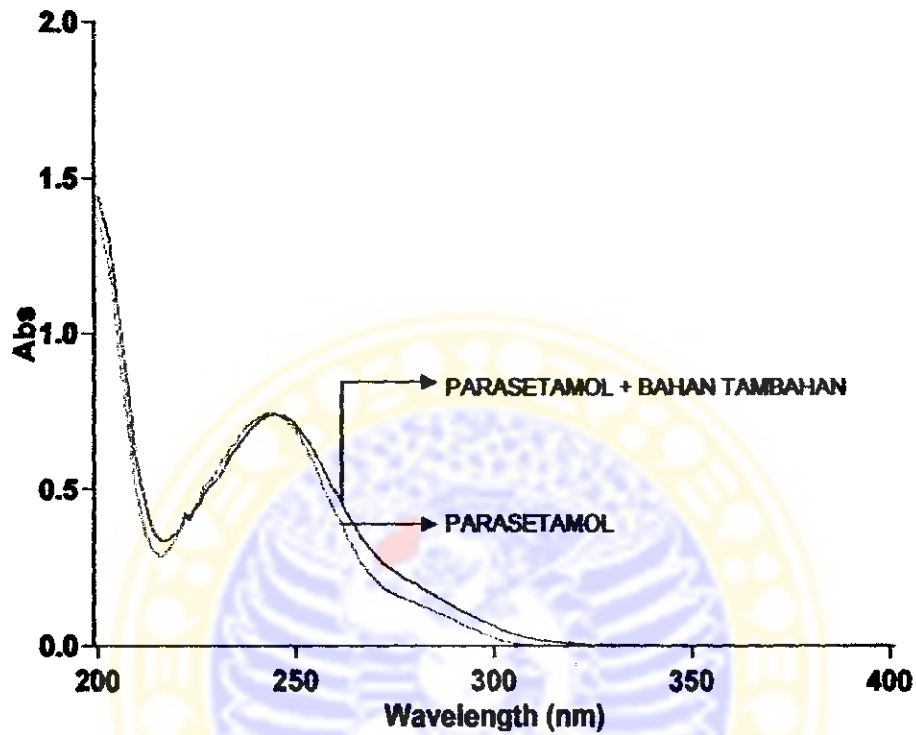
Absorban Larutan Parasetamol pada berbagai Kadar

Kadar Larutan Baku (ppm)	Absorban
2,024	0,1260
4,048	0,2640
6,072	0,3930
8,096	0,5348
10,120	0,6531
12,144	0,7864
15,180	0,9765

Persamaan Regresi linier :

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

$$r = 0,9998$$

Lampiran 9**Spektra Pengaruh Bahan Tambahan terhadap Serapan Parasetamol**

Panjang Gelombang	Sampel	Absorban
243,93 nm	Parasetamol 10 ppm	0,7440
243,93 nm	Parasetamol 10 ppm + bahan tambahan	0,7392

Lampiran 10**Hasil Pemeriksaan Sifat Alir Dan Sudut Diam Serbuk Massa Cetak****Sebelum Penambahan Fase Eksternal**

Replikasi	Kecepatan Alir (g/detik)				
	F0	FI	FII	FIII	FIV
1	13,70	13,51	13,33	14,71	14,49
2	13,70	13,70	13,89	13,70	13,51
3	12,35	12,99	13,70	14,49	15,15
Rerata	13,25	13,40	13,64	14,30	14,38
SD	0,78	0,37	0,28	0,53	0,83

Replikasi	Sudut Diam (°)				
	F0	FI	FII	FIII	FIV
1	25,28	24,12	23,30	24,57	24,57
2	27,82	26,21	26,56	25,82	25,46
3	26,56	26,91	26,21	24,12	23,50
Rerata	26,55	25,75	25,36	24,84	24,51
SD	1,27	1,45	1,79	0,88	0,98

Setelah Penambahan Fase Eksternal

Replikasi	Kecepatan Alir (g/detik)				
	F0	FI	FII	FIII	FIV
1	13,33	14,29	13,89	15,15	16,95
2	13,89	12,99	15,63	15,15	16,13
3	13,70	14,49	12,50	15,38	15,63
Rerata	13,64	13,92	14,01	15,23	16,24
SD	0,28	0,81	1,57	0,13	0,67

Replikasi	Sudut Diam (°)				
	F0	FI	FII	FIII	FIV
1	26,23	26,56	25,20	24,57	23,96
2	25,91	25,02	25,91	25,11	23,67
3	24,97	25,11	24,57	24,78	24,57
Rerata	25,70	25,56	25,23	24,82	24,07
SD	0,65	0,86	0,67	0,27	0,46

Lampiran 11

**Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Parasetamol
dalam Serbuk Massa Cetak**

1. Formula 0

Replikasi	Bobot Serbuk (g)	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	Recovery (%)
1	500,0	3,916	78,32	97,90
2	500,0	3,902	78,04	97,55
3	500,0	4,147	82,94	103,68
Rerata			79,77	99,71
SD			2,75	3,44
% RSD			3,45	3,45

2. Formula I

Replikasi	Bobot Serbuk (g)	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	Recovery (%)
1	510,2	3,764	75,28	94,10
2	510,2	3,673	73,46	91,83
3	510,2	3,719	74,38	92,98
Rerata			74,37	92,97
SD			0,91	1,14
% RSD			1,22	1,23

3. Formula II

Replikasi	Bobot Serbuk (g)	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	Recovery (%)
1	520,8	3,678	73,56	91,95
2	520,8	3,676	73,52	91,90
3	520,8	3,681	73,62	92,03
Rerata			73,57	91,96
SD			0,05	0,07
% RSD			0,07	0,08

4. Formula III

Replikasi	Bobot Serbuk (g)	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	Recovery (%)
1	531,9	3,783	75,66	94,58
2	531,9	3,751	75,02	93,78
3	531,9	3,981	79,62	99,53
Rerata			76,77	95,96
SD			2,49	3,11
% RSD			3,24	3,24

5. Formula IV

Replikasi	Bobot Serbuk (g)	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	Recovery (%)
1	543,5	3,799	75,98	94,98
2	543,5	3,886	77,72	97,15
3	543,5	3,858	77,16	96,45
Rerata			76,95	96,19
SD			0,89	1,11
% RSD			1,16	1,15

Lampiran 12**Hasil Pemeriksaan Kekerasan Tablet**

Replikasi	Kekerasan Tablet (kP)				
	F0	FI	FII	FIII	FIV
1	7,63	8,07	8,13	8,25	8,19
2	8,01	7,63	7,76	8,76	8,63
3	6,94	7,94	8,32	8,07	8,32
4	7,63	8,13	8,19	7,88	9,19
5	7,94	8,07	7,75	8,44	8,25
Rerata	7,63	7,97	8,03	8,28	8,52
SD	0,42	0,20	0,26	0,34	0,41

Hasil Pemeriksaan Kerapuhan Tablet

Replikasi	Kerapuhan Tablet (%)				
	F0	FI	FII	FIII	FIV
1	0,88	0,77	0,77	0,75	0,75
2	0,86	0,79	0,81	0,71	0,66
3	0,88	0,77	0,66	0,64	0,65
Rerata	0,87	0,78	0,75	0,70	0,69
SD	0,01	0,01	0,08	0,06	0,06

Lampiran 13**Hasil Pemeriksaan Waktu Hancur Tablet**

Replikasi	Waktu Hancur Tablet (detik)				
	F0	FI	FII	FIII	FIV
1	21	12	14	15	21
2	24	12	14	16	21
3	24	12	14	16	23
4	25	12	14	17	23
5	25	13	14	17	23
6	25	13	14	17	23
Rerata	24,0	12,3	14,0	16,3	22,3
SD	1,55	0,52	0,00	0,82	1,03

Hasil Pemeriksaan Tebal Tablet

Replikasi	Tebal Tablet (mm)				
	F0	FI	FII	FIII	FIV
1	3,05	3,10	3,15	3,20	3,25
2	3,05	3,10	3,15	3,20	3,25
3	3,05	3,10	3,15	3,20	3,25
4	3,05	3,10	3,15	3,20	3,25
5	3,05	3,10	3,15	3,20	3,25

Lampiran 14**Hasil Pemeriksaan Keseragaman Kadar Parasetamol Dalam Tablet****1. Formula 0**

Replikasi	Bobot Tablet (g)	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	Recovery (%)
1	489,8	4,019	80,38	102,58
2	497,7	3,825	76,50	96,07
3	496,7	3,654	73,08	91,96
Rerata			76,65	96,87
SD			3,65	5,36
% RSD			4,76	5,53

2. Formula I

Replikasi	Bobot Tablet (g)	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	Recovery (%)
1	505,8	3,821	76,42	96,36
2	508,9	3,833	76,66	96,07
3	507,8	3,770	75,40	94,70
Rerata			76,16	95,71
SD			0,67	0,89
% RSD			0,88	0,93

3. Formula II

Replikasi	Bobot Tablet (g)	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	Recovery (%)
1	515,7	3,621	72,42	91,42
2	520,8	3,671	73,42	91,78
3	520,6	3,623	72,46	90,61
Rerata			72,77	91,27
SD			0,57	0,60
% RSD			0,78	0,66

4. Formula III

Replikasi	Bobot Tablet (g)	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	Recovery (%)
1	523,0	3,904	78,08	99,26
2	527,2	3,858	77,16	97,31
3	531,2	4,020	80,40	100,63
Rerata			78,55	99,07
SD			1,67	1,67
% RSD			2,13	1,69

5. Formula IV

Replikasi	Bobot Tablet (g)	Kadar (ppm)	Kadar (mg)	Recovery (%)
1	540,4	3,787	75,74	95,22
2	539,3	3,821	76,42	96,27
3	539,0	3,709	74,18	93,50
Rerata			75,45	94,99
SD			1,15	1,40
% RSD			1,52	1,47

Lampiran 15**Hasil Analisis Statistik Pemeriksaan Kekerasan Tablet****Oneway****Descriptives****Kekerasan**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
0	5	7.6300	.42326	.18929	7.1045	8.1555	6.94	8.01
1	5	7.9680	.20130	.09002	7.7181	8.2179	7.63	8.13
2	5	8.0300	.26029	.11640	7.7068	8.3532	7.75	8.32
3	5	8.2800	.33948	.15182	7.8585	8.7015	7.88	8.76
4	5	8.5160	.41313	.18476	8.0030	9.0290	8.19	9.19
Total	25	8.0848	.43450	.08690	7.9054	8.2642	6.94	9.19

ANOVA**Kekerasan**

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	2.238	4	.559	4.878	.007
Within Groups	2.293	20	.115		
Total	4.531	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	-.33800	.21417	.527	-.9789	.3029
	2	-.40000	.21417	.365	-1.0409	.2409
	3	-.65000(*)	.21417	.046	-1.2909	-.0091
	4	-.88600(*)	.21417	.004	-1.5269	-.2451
1	0	.33800	.21417	.527	-.3029	.9789
	2	-.06200	.21417	.998	-.7029	.5789
	3	-.31200	.21417	.600	-.9529	.3289
	4	-.54800	.21417	.117	-1.1889	.0929
2	0	.40000	.21417	.365	-.2409	1.0409
	1	.06200	.21417	.998	-.5789	.7029
	3	-.25000	.21417	.769	-.8909	.3909
	4	-.48600	.21417	.196	-1.1269	.1549
3	0	.65000(*)	.21417	.046	.0091	1.2909
	1	.31200	.21417	.600	-.3289	.9529
	2	.25000	.21417	.769	-.3909	.8909
	4	-.23600	.21417	.804	-.8769	.4049
4	0	.88600(*)	.21417	.004	.2451	1.5269
	1	.54800	.21417	.117	-.0929	1.1889
	2	.48600	.21417	.196	-.1549	1.1269
	3	.23600	.21417	.804	-.4049	.8769

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

Homogeneous Subsets**Kekerasan**

Tukey HSD

Formula	N	Subset for alpha = .05	
		1	2
0	5	7.6300	
1	5	7.9680	7.9680
2	5	8.0300	8.0300
3	5		8.2800
4	5		8.5160
Sig.		.365	.117

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a Uses Harmonic Mean Sample Size = 5.000.

Lampiran 16**Hasil Analisis Statistik Pemeriksaan Kerapuhan Tablet****Oneway****Descriptives****Kerapuhan**

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
0	3	.8733	.01155	.00667	.8446	.9020	.86	.88
1	3	.7767	.01155	.00667	.7480	.8054	.77	.79
2	3	.7467	.07767	.04485	.5537	.9396	.66	.81
3	3	.7000	.05568	.03215	.5617	.8383	.64	.75
4	3	.6867	.05508	.03180	.5499	.8235	.65	.75
Total	15	.7567	.08086	.02088	.7119	.8014	.64	.88

ANOVA**Kerapuhan**

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	.067	4	.017	6.702	.007
Within Groups	.025	10	.002		
Total	.092	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	.09667	.04072	.200	-.0373	.2307
	2	.12667	.04072	.066	-.0073	.2607
	3	.17333(*)	.04072	.011	-.0393	.3073
	4	.18667(*)	.04072	.007	.0527	.3207
1	0	-.09667	.04072	.200	-.2307	.0373
	2	.03000	.04072	.943	-.1040	.1640
	3	.07667	.04072	.384	-.0573	.2107
2	0	.09000	.04072	.251	-.0440	.2240
	1	-.12667	.04072	.066	-.2607	.0073
	3	-.03000	.04072	.943	-.1640	.1040
3	0	.04667	.04072	.780	-.0873	.1807
	1	.06000	.04072	.599	-.0740	.1940
	2	-.17333(*)	.04072	.011	-.3073	-.0393
4	0	-.07667	.04072	.384	-.2107	.0573
	1	-.04667	.04072	.780	-.1807	.0873
	2	.01333	.04072	.997	-.1207	.1473
4	0	-.18667(*)	.04072	.007	-.3207	-.0527
	1	-.09000	.04072	.251	-.2240	.0440
	2	-.06000	.04072	.599	-.1940	.0740
	3	-.01333	.04072	.997	-.1473	.1207

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

Homogeneous Subsets**Kerapuhan****Tukey HSD**

Formula	N	Subset for alpha = .05	
		1	2
4	3	.6867	
3	3	.7000	
2	3	.7467	.7467
1	3	.7767	.7767
0	3	.8733	
Sig.		.251	.066

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a Uses Harmonic Mean Sample Size = 3.000.

Lampiran 17

Hasil Analisis Statistik Pemeriksaan Waktu Hancur Tablet

Oneway

Descriptives

Disintegrasi

	N	Mean	Std. Deviation	Std. Error	95% Confidence Interval for Mean		Minimum	Maximum
					Lower Bound	Upper Bound		
0	6	24.00	1.549	.632	22.37	25.63	21	25
1	6	12.33	.516	.211	11.79	12.88	12	13
2	6	14.00	.000	.000	14.00	14.00	14	14
3	6	16.33	.816	.333	15.48	17.19	15	17
4	6	22.33	1.033	.422	21.25	23.42	21	23
Total	30	17.80	4.752	.868	16.03	19.57	12	25

ANOVA

Disintegrasi

	Sum of Squares	df	Mean Square	F	Sig.
Between Groups	632.800	4	158.200	179.773	.000
Within Groups	22.000	25	.880		
Total	654.800	29			

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	11.667(*)	.542	.000	10.08	13.26
	2	10.000(*)	.542	.000	8.41	11.59
	3	7.667(*)	.542	.000	6.08	9.26
	4	1.667(*)	.542	.037	.08	3.26
1	0	-11.667(*)	.542	.000	-13.26	-10.08
	2	-1.667(*)	.542	.037	-3.26	-.08
	3	-4.000(*)	.542	.000	-5.59	-2.41
	4	-10.000(*)	.542	.000	-11.59	-8.41
2	0	-10.000(*)	.542	.000	-11.59	-8.41
	1	1.667(*)	.542	.037	.08	3.26
	3	-2.333(*)	.542	.002	-3.92	-.74
	4	-8.333(*)	.542	.000	-9.92	-6.74
3	0	-7.667(*)	.542	.000	-9.26	-6.08
	1	4.000(*)	.542	.000	2.41	5.59
	2	2.333(*)	.542	.002	.74	3.92
	4	-6.000(*)	.542	.000	-7.59	-4.41
4	0	-1.667(*)	.542	.037	-3.26	-.08
	1	10.000(*)	.542	.000	8.41	11.59
	2	8.333(*)	.542	.000	6.74	9.92
	3	6.000(*)	.542	.000	4.41	7.59

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

Homogeneous Subsets

Disintegrasi

Tukey HSD

Formula	N	Subset for alpha = .05				
		1	2	3	4	5
1	6	12.33				
2	6		14.00			
3	6			16.33		
4	6				22.33	
0	6					24.00
Sig.		1.000	1.000	1.000	1.000	1.000

Means for groups in homogeneous subsets are displayed.

a Uses Harmonic Mean Sample Size = 6.000.

*Lampiran 18***TABEL r**

DEGREES OF FREEDOM (DF)	5 PERCENT	1 PERCENT	DEGREES OF FREEDOM (DF)	5 PERCENT	1 PERCENT
1	.997	1.000	24	.388	.496
2	.950	.990	25	.381	.487
3	.878	.959	26	.374	.478
4	.811	.917	27	.367	.470
5	.754	.874	28	.361	.463
6	.707	.834	29	.355	.456
7	.666	.798	30	.349	.449
8	.632	.765	35	.325	.418
9	.602	.735	40	.304	.393
10	.576	.708	48	.288	.372
11	.553	.684	50	.273	.354
12	.532	.661	60	.250	.325
13	.514	.641	70	.232	.302
14	.497	.623	80	.217	.283
15	.482	.606	90	.205	.267
16	.468	.590	100	.195	.254
17	.456	.575	125	.174	.228
18	.444	.561	150	.159	.208
19	.433	.549	200	.138	.181
20	.423	.537	300	.113	.148
21	.413	.526	400	.098	.128
22	.404	.515	500	.088	.115
23	.396	.505	1000	.062	.081

*Lampiran 19***TABEL f** $\alpha = 0.05$

Denominator Degrees of Freedom (v_2)	Numerator Degrees of Freedom (v_1)								
	1	2	3	4	5	6	7	8	9
1	161.4	199.5	215.7	224.6	230.2	234.0	236.8	238.9	240.5
2	18.51	19.00	19.16	19.25	19.30	19.33	19.35	19.37	19.38
3	10.13	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	2.53	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	2.02	1.96
∞	3.84	3.00	2.60	2.37	2.21	2.10	2.01	1.94	1.88

*Lampiran 20***TABEL q** $\alpha = 0.05$

Error df	2	3	4	5	6	7	8	9	10
1	17.97	26.98	32.82	37.08	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	5.97	6.82	7.50	8.04	8.48	8.85	9.18	9.46
4	3.93	5.04	5.76	6.29	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	5.06	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	4.12	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	4.65	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	4.87
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