

PENGARUH CARA PENGENDAPAN KEMBALI KRISTAL PARASETAMOL DENGAN PELARUT ETANOL SELAMA PROSES FABRIKASI TERHADAP SIFAT FISIK TABLET

THE ENFLUENCE OF REPRICIPITATION METHODS PARACETAMOL CRYSTAL USING SOLVENT ETHANOL IN FABRICATION PROCESS ON PHYSICAL PROPERTIES OF TABLET

Tri Yulianti, Achmad Fudholi
Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta

ABSTRAK

Paracetamol merupakan bahan obat yang paling banyak digunakan di Indonesia. Tetapi juga merupakan bahan obat yang sukar untuk dibuat tablet karena mudah mengalami capping. Telah dilakukan penelitian mengenai pengaruh pengendapan kembali paracetamol dengan pelarut etanol selama proses fabrikasi terhadap sifat fisik tablet dan untuk mengetahui pengaruh dari pengendapan kembali parasetamol.

Dalam penelitian ini dibuat lima macam formula : paracetamol disemprot etanol, parasetamol ditambah bahan pengisi kemudian disemprot etanol, paracetamol ditambah bahan penghancur kemudian disemprot etanol, paracetamol digranulasi kemudian disemprot etanol dan paracetamol tidak disemprot etanol.

Hasil penelitian menunjukkan granul yang didapat pada paracetamol yang diendapkan kembali sebelum dilakukan granulasi relatif lebih baik sifat alirnya, kerapuhan granul yang lebih kecil dan kompresibilitas granul yang lebih baik. Tablet yang dihasilkan memiliki kekerasan yang relatif lebih besar, kerapuhan yang relatif lebih rendah dan waktu hancur yang relatif lebih lama. Tetapi secara umum dengan dilakukannya pengendapan kembali paracetamol selama proses pembuatan tablet memiliki sifat fisik granul dan tablet yang lebih baik.

Kata kunci : *paracetamol, pengendapan kembali, etanol, sifat fisik tablet.*

ABSTRACT

Paracetamol is the most material drug used in Indonesia. But it's difficult in processing of the tablet because of capping tendency. The effect of paracetamol reprecipitation by using ethanol solvent during fabrication process to physical characteristic of tablets has been studied, and to know the effect of paracetamol.

In this studies made five formulas : paracetamol was sprayed by ethanol, paracetamol was added filler then sprayed by ethanol, paracetamol was added disintegrant then sprayed by ethanol, granulating the paracetamol then was sprayed by ethanol and paracetamol was without sprayed by ethanol.

Results showed that granules had been sprayed by ethanol before the granulation have characteristic of flow materials was better, the friability of the granules decreased and compressibility of the granules was better. Hardness of tablets relatively increased, the friability of the tablets relative decreased and the disintegration time of tablets increased. Generally, reprecipitation of paracetamol during the fabrication process, the physical properties of granules and tablet were better.

Key words : *paracetamol, reprecipitation, physical properties of tablets*

PENDAHULUAN

Bentuk sediaan farmasi yang paling banyak digunakan sekarang adalah sediaan tablet, karena keunggulannya dibandingkan dengan sediaan lain seperti ketepatan dosis, pemakaian yang mudah, stabil

dalam penyimpanan dan relatif lebih murah. Salah satu tablet yang paling banyak digunakan di Indonesia adalah tablet parasetamol. Ciri-ciri tablet yang baik antara lain memiliki kekerasan yang cukup dan tidak rapuh sehingga kondisinya tetap baik selama fabrikasi, pengemasan dan pengangkutan hingga sampai pada konsumen.

Parasetamol yang banyak digunakan sebagai bahan obat ini merupakan serbuk yang sukar untuk dibuat tablet dan mudah mengalami *capping*. Kerusakan tablet seperti asetaminofen (parasetamol), metenamin dan eritromisin dapat terjadi dalam beberapa jam saja (Banker dan Anderson, 1984).

Meskipun parasetamol merupakan serbuk yang banyak dipelajari karena cenderung untuk mengalami *capping*, tetapi mekanisme *capping* parasetamol dan granulnya belum dapat digambarkan dengan baik (Krycer dkk, 1982).

Parasetamol memiliki bentuk partikel yang tidak beraturan sehingga sifat alir serbuknya kurang baik dan ikatan antara parasetamol dan bahan lainnya juga tidak baik. maka dilakukan pengendapan kembali parasetamol dengan etanol.

Tujuan dari penelitian ini adalah untuk mengetahui pengaruh pengendapan kembali parasetamol dengan menggunakan pelarut etanol yang dilakukan selama proses pembuatan tablet terhadap sifat fisik tablet.

Dalam membuat suatu formulasi tablet, yang sering dilakukan modifikasi untuk menghasilkan tablet yang baik dan stabil adalah bahan tambahan (eksipien), selain itu juga harus diperhatikan bahan aktif yang digunakan. Yang harus diperhatikan dari bahan aktif ini adalah kompresibilitasnya yang dipengaruhi oleh ukuran partikel, bentuk serbuk (kristal atau amorf) dan pengempaan ulang dari granul bahan aktif untuk menaikkan kompresibilitas dan densitasnya (Sheth dkk, 1980).

Dalam suatu proses pembuatan tablet, waktu alir dan bentuk partikel dari massa serbuk yang akan di tablet menjadi pertimbangan yang penting. Hal ini berkaitan dengan morfologi, kekuatan ikat dan densitas dari serbuk. Dua bentuk polimorfi dari obat yang sama dapat menghasilkan perbedaan yang bermakna dalam proses pembuatan tablet. Perubahan bentuk kristal dapat terjadi selama proses pembuatan tablet (Wadke dan Jacobson, 1980).

Terjadinya *capping dan laminating* selain proses produksi tablet dengan penekanan (kompresi) dan juga dalam proses pencetakan, tergantung dari sifat plastisitas dan elastisitas dari material yang digunakan.

METODOLOGI

Bahan : Parasetamol, laktosa, amilum manihot, gelatin, talk, magnesium stearat semuanya (kualitas farmasi), dan bahan lain adalah berderajat mutu pereaksi dari E. Merck.

Alat : Mesin tablet *single punch* (Rickerman Korsch Berlin) ; *Hardness tester* (Stokes, skala 0 - 20 kg, Hushinos tube) ; *Abrasive tester* (Erweka G.m.b.h type TAP) ; *Disintegration tester* (Erweka G.m.b.h Type ZT - 2) ; Ayakan bertingkat (OSK 1 1 9, Ogawa Seiki Co.Ltd) ; *Sieving Machine* (Erweka AR 400) Corong *stainless steel*; dan Spektrofotometer (*Genesys 5*).

Jalan penelitian

Waktu penyemprotan etanol (pengendapan kembali)

- 1) Serbuk parasetamol \longrightarrow disemprot etanol (FI)
- 2) Serbuk parasetamol + laktosa \longrightarrow disemprot etanol (FII)
- 3) Serbuk parasetamol + amilum manihot \longrightarrow disemprot etanol (FIII)
- 4) Serbuk parasetamol \longrightarrow digranul \longrightarrow disemprot etanol (FIV)

Penyemprotan dilakukan dengan menggunakan alat semprot manual dan untuk masing-masing formula jumlah ml penambahan etanol dibuat sama. Setelah disemprot serbuk dikeringkan dalam almari pengering 40-60°C selama 24 jam.

Uji sifat fisik granul

Dilakukan pemeriksaan sifat fisik granul meliputi sifat alir (sudut diam, pengetapan, waktu alir), kerapuhan dan kompresibilitas granul.

Pembuatan tablet.

Tablet dibuat dengan metode granulasi basah, tiap tablet mengandung 500 mg parasetamol, laktosa sebagai bahan pengisi, larutan gelatin 10% sebagai bahan pengikat, amilum manihot sebagai bahan penghancur, talk dan magnesium stearat. Tablet yang dibuat masing-masing memiliki berat 650 mg dan

kekerasan 7 kg.

Uji sifat Fisik tablet.

Sifat fisik tablet meliputi keseragaman bobot, kekerasan, waktu hancur dan kerapuhan tablet sesuai dengan Farmakope Indonesia Edisi III (Anonim, 1979).

Penetapan kadar obat dalam tablet.

Penetapan kadar obat dalam tablet dilakukan dengan menggunakan alat spektrofotometer UV, pada panjang gelombang serapan maksimum 256 nm.

HASIL DAN PEMBAHASAN

Pada pengendapan kembali serbuk parasetamol saja, yaitu formula FI(FI), serbuk dibasahi dengan etanol. Dengan pengeringan, etanolnya menguap maka akan terbentuk kristal yang berbeda, kristal yang terbentuk menjadi lebih sferis.

Pengendapan kembali parasetamol dengan adanya bahan lain, yaitu dengan laktosa, formula II(FII) dan amilum manihot formula III (FIII), dapat membantu pembentukan permukaan parasetamol menjadi lebih sferis. Mekanisme yang terjadi disini ketika parasetamol disemprot etanol maka ada serbuk yang mengalami proses pelarutan oleh etanol hanya pada permukaannya saja dan ada serbuk yang melarut seluruhnya. Pada serbuk yang mengalami pelarutan hanya dipermukaannya saja, dengan adanya laktosa atau amilum manihot akan mengikis permukaan serbuk yang lebih sferis.

Pengendapan kembali pada granul parasetamol (FIV) menyebabkan pelarutan etanol hanya pada sisi luar dari granul, tidak sampai pada bagian dalam granul, sehingga menyebabkan granul yang terbentuk setelah pengendapan kembali lebih sferis dibandingkan dengan sebelum dilakukan pengendapan kembali.

Tabel I, Sifat fisik. granul ukuran 14/50 mesh

Sifat fisik	Granul FI	Granul FII	Granul FIII	Granul FIV	Granul FV
Sifat air (Pengetapan) (T %)	17,3±0,57	17.6±0,57	17,3±0,57	16,7±0,57	18,3±0,57
Sifat alir (Sudut diam) (°)	34,7±0,88	37,7±0,81	35,7±1,51	36,3±0,86	41,3±1,29
Sifat alir (Waktu alir) (detik)	12,3± 0,11	11,4± 0,045	12,2±0,19	12,0±0,12	13,2±0,31
Kerapuhan granul (% fines dipan)	4,9±0,95	5.2±1,42	4,4±0,11	7,9±2,75	12,6±0,60

Keterangan

Granul F I : Granul parasetamol disemprot etanol

Granul FII : Granul parasetamol ditambah laktosa lalu disemprot etanol

Granul FIII : Granul parasetamol ditambah amilum manihot lalu disemprot etanol

Granul FIV : Granul parasetamol dengan gelatin 10 % lalu disemprot etanol

Granul FV : Granul pembanding, serbuk parasetamol tidak disemprot etanol

Dari tabel I dapat dilihat bahwa sifat alir granul setelah dilakukan pengendapan kembali lebih baik dibandingkan dengan yang tidak diendapkan kembali. Nilai sudut diam yang diamati kurang dari 4° dan T% (indeks pengetapan) kurang dari 20% (Fassih dan Kanfer, 1986), tetapi pada waktu alir untuk semua formula lebih dari 10 detik.

Sedangkan dari hasil penelitian kerapuhan granul, terlihat granul FV memiliki harga kerapuhan yang paling tinggi, karena granul FI, FII dan FIII yang telah disemprot terlebih dahulu sebelum digranul, pori-pori granul berkurang karena bentuk serbuk yang sferis akibat adanya pengendapan kembali dan granul yang terbentuk juga

semakin keras, sehingga kerapuhan granul berkurang. Sedangkan granul FIV yang digranul terlebih dahulu baru disemprot, pengurangan pori-pori bagian dalam granul relatif lebih kecil .



Gambar 1. kompresibilitas granul parasetamol

Pada volume granul yang sama, belum tentu dibutuhkan tekanan kompresi yang sama untuk menghasilkan kekerasan tablet yang sama. Massa granul yang memiliki kompresibilitas yang lebih baik akan memerlukan tekanan kompresi yang kecil demikian pula sebaliknya. Dari gambar I dapat dilihat bahwa pada tekanan yang sama kekerasan granul FV relatif lebih rendah dari granul FI, FII, FIII dan FIV (formula yang disemprot dengan etanol).

Tabel II. Data sifat fisik tablet

Sifat fisik	Tablet F I	Tablet F II	Tablet III	Tablet IV	Tablet V
Bobot rerata (mg)	650,1 ± 5,65	658,9 ± 3,79	653,9± 3,66	652,4± 3,81	659± 7,01
CV bobot tablet (%)	0,87	0,58	0,56	0,59	1,07
Kekerasan	7,5± 0,24	7,6±0,13	7,4 ± 0,19	6,7± 0,16	6,3± 0,10
Kerapuhan (%)	0,24± 0,008	0,23± 0,015	0,20 ±0,003	0,35 ±0,009	0,41± 0,003
Waktu hancur (menit)	2,5± 0,22	2,6± 0,25	3,2± 0,33	1,84± 0,23	1,6± 0,20

Keterangan

- Tablet F I : parasetamol disemprot etanol
- Tablet FII : parasetamol ditambah laktosa lalu disemprot etanol
- Tablet FIII : parasetamol ditambah amilum manihot lalu disemprot etanol
- Tablet I FIV : parasetamol digranul dengan gelatin 10 % lalu disemprot etanol
- Tablet FV : pembanding, parasetamol tidak disemprot etanol

Dari tabel II dapat dilihat bahwa semua formula memenuhi persyaratan keseragaman bobot, dilihat dari harga koefisien variasinya kurang dari 4%. Pada penelitian ini kekerasannya dibuat sama yaitu 7 kg,

tetapi hasil yang didapat tetap memiliki kekerasan yang berbeda, hal ini disebabkan karena granul memiliki kompresibilitas yang berbeda-beda akibat dari adanya pengendapan kembali parasetamol. Hal ini juga didukung oleh data kerapuhan tablet.

Tablet yang dihasilkan dari pengendapan kembali parasetamol sebelum digranulasi lebih baik dibandingkan dengan yang setelah digranulasi karena dengan penyemprotan etanol akan menghasilkan serbuk yang lebih sferis sehingga granul yang terbentuk akan menjadi lebih padat dan keras, sedangkan jika disemprot setelah digranulasi hanya akan mengenai sisi bagian luar dari granul.

Tabel III. Data penetapan kadar obat dalam tablet.

	Tablet FI	Tablet FII	Tablet FIII	Tablet FIV	Tablet FV
Kadar obat (mg)	495,12±5,02	495,4±5,65	491,9±3,62	508,2±3,16	498,8±3,16

Keterangan :

Tablet F I : parasetamol disemprot etanol

Tablet FII : parasetamol ditambah laktosa lalu disemprot etanol

Tablet FIII : parasetamol ditambah amilum manihot lalu disemprot etanol

Tablet FIV : parasetamol digranul dengan gelatin 10 % lalu disemprot etanol

Tablet FV : pembandingan, parasetamol tidak disemprot etanol

Dari data (tabel III) didapatkan bahwa seluruh kadar obat yang didapatkan memenuhi persyaratan yang terdapat pada Farmakope Indonesia Edisi IV (Anonim, 1995), tablet parasetamol dipersyaratkan mengandung bahan aktif tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0% dari jumlah yang tertera pada etiket.

KESIMPULAN

Dari hasil penelitian, analisis data dan pembahasan maka dapat diambil kesimpulan :

Dengan melakukan penyemprotan pada parasetamol, parasetamol dengan bahan lain dan parasetamol setelah digranul ternyata memberikan pengaruh terhadap sifat alir granul, kerapuhan granul, kompresibilitas granul, kekerasan tablet, kerapuhan tablet dan waktu hancur tablet.

Penyemprotan etanol pada parasetamol sebelum dilakukan granulasi memberikan hasil relatif lebih baik dibandingkan dengan yang setelah digranulasi, dilihat dari sifat alir granul, kerapuhan granul relatif lebih kecil dan tablet yang dihasilkan memiliki kekerasan relatif lebih besar, kerapuhan relatif lebih kecil dan waktu hancur relatif lebih lama.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1979, *Farmakope Indonesia*, Edisi III, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, hal 6 - 8
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia IV*, Departemen Kesehatan Republik Indonesia, Jakarta, hal 4 - 6, 197, 488, 515, 77 1.
- Banker S.G, Anderson R. N., 1984, Tablet, in Lachman L, Lieberman A.H., Kanig L.J.,(ed), *Teori dan Praktek Farmasi Industri*, Edisi ke-3, diterjemahkan oleh Siti Suyatmi, Penerbit Universitas Indonesia Jakarta, hal 674.
- Fassihi, A. R., Kanfer, S., 1986, Effect of Compressibility and Powder Flow Properties on Tablet Weight Variation, *Drug Development and Industrial Pharmacy*, Marcell Dekker, Afrika, p 11 - 13
- Krycer, I., Pope, G.D., Hersey, A.J., 1982, Prediction of Paracetamol Capping Tendencies, *J. Pharmacol*, , 34, p. 802 - 807.
- Sheth, B.B., Bandelin, F.J., Shangraw, R.F., 1980, Compressed Tablets, in *Pharmaceutical Dosage Form : Tablets*, vol 1, Marcell Dekker. Inc, New York and Basel, p. 111, 114, 161.
- Wadke, D.A., Jacobson, H., 1980, Preformulating Testing, in *Pharmaceutical Dosage Form : Tablet*, vol. 1, edited by Lieberman A.H., Lachman Leon, Marcell Dekker. Inc, New York and Basel, p. 30.