

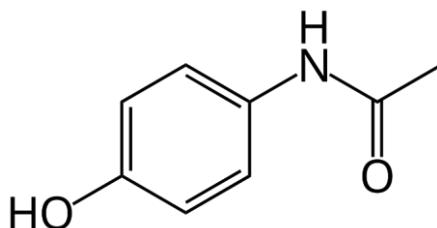
## BAB II

### TINJAUAN PUSTAKA

#### A. Paracetamol

##### 1. Pengertian paracetamol

Paracetamol mengandung tidak kurang dari 98,0% dan tidak lebih dari 101,0%  $C_8H_9NO_2$ , dihitung terhadap zat yang telah dikeringkan (FI III, 1979).



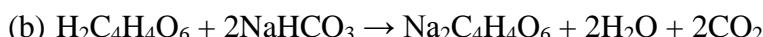
Gambar 1. Struktur paracetamol.

#### B. Tablet Effervescent

##### 1. Pengertian

Tablet effervescent adalah sediaan tablet dari campuran asam-asam organic (asam sitrat atau asam tartrat dan natrium bikarbonat) yang dibuat dengan pengempaan, asam-asam organic akan bereaksi membebaskan karbondioksida ( $CO_2$ ) apabila ditambah dengan air akan menghasilkan buih (Tanjung dan Puspitasari, 2019). Menurut Wehling dan Fred (2004), sumber asam dan karbonat dapat menghasilkan reaksi effervescent yang baik apabila masing-masing digunakan pada range konsentrasi 25 – 40% dari bobot tablet. Tablet effervescent harus disimpan dalam wadah tertutup rapat atau kemasan tahan lembab, pada etiket tertera tidak langsung diminum. Salah satu persyaratan bahan baku yang harus diperhatikan pada pembuatan tablet effervescent adalah kadar air. Reaksi yang sering digunakan untuk disintegrasi tablet pada formula tablet effervescent adalah reaksi antara sumber asam yang larut alkali karbonat (Hadise wignyo dan Fudholi, 2016).

Reaksi antara asam sitrat dan sodium bikarbonat (a) serta asam tartrat dan sodium bikarbonat (b) sebagai berikut:



Reaksi dimulai dengan adanya air dan arena air merupakan salah satu bahan yang menyebabkan reaksi maka akan mempercepat laju reaksi dan menyebabkan sulitnya reaksi berhenti (Rizal, 2013).

Menurut Hadise wignyo dan Fudholi (2016) pembuatan tablet dalam bentuk effervescent memiliki beberapa keuntungan, antara lain:

1.1. Pada pembuatan tablet effervescent formula bahan aktif yang digunakan bisa lebih besar dari pada tablet yang lain, bisa mencapai 3 – 10 kali dosis tablet biasa.

1.2. Memudahkan dalam mengkonsumsi tablet karena pada tablet effervescent tidak perlu ditelan tapi dilarutkan dalam air.

1.3. Rasa yang dihasilkan lebih enak dibandingkan dengan serbuk apabila dilarutkan dalam air. Kandungan bahan aktif yang diserap oleh tubuh lebih baik, banyak penelitian menunjukan bahwa tablet effervescent meningkatkan jumlah penyerapan bahan aktif dibandingkan dengan formulasi konvensional.

## 2. Formula umum tablet effervescent

**2.1 Bahan aktif.** Bahan (zat) aktif adalah setiap bahan atau campuran bahan yang digunakan dalam pembuatan sediaan farmasi dan apabila digunakan dalam pembuatan obat menjadi zat aktif obat tersebut. Dalam artian lain, bahan (zat) aktif adalah bahan yang ditujukan untuk menciptakan khasiat farmakologis atau efek langsung lain dalam diagnosis, penyembuhan, peredaan, pengobatan atau pencegahan penyakit atau untuk mempengaruhi struktur dan fungsi tubuh (Depkes RI, 2006).

**2.2 Sumber asam.** Sumber asam yang digunakan dalam produk effervescent dapat berasal dari food acid, asam anhidrat, dan garam asam. Asam-asam yang digunakan dalam sediaan effervescent adalah asam sitrat, asam tartrat, asam askorbat, asam fumarat, asam malic, asam nikotinat, asam glutaral anhidrat, dan garam asam seperti sodium dihidrogen sitrat, disodium hydrogen sitrat, sodium acid phosphate. Diantara asam-asam tersebut asam sitrat dan asam tartrat adalah asam yang paling sering digunakan karena asam tersebut tidak berbau, memiliki rasa yang menyenangkan, tidak mahal, dan mudah penangannya (Lieberman, 1986). Disamping itu menurut Parikim DM (2005) asam lain memiliki kekurangan antara lain:

2.2.1. Asam fumarat, tidak higroskopis, namun memiliki kelarutan yang rendah air.

2.2.2. Asam nikotinat memiliki kelarutan yang rendah dalam air.

2.2.3. Asam malic memiliki rasa yang lembut namun harganya mahal.

2.2.4. Asam glutaral anhidrat memiliki kelarutan yang baik dalam air dingin, namun karakteristik rasanya masih dipertanyakan.

2.2.5. Garam asam seperti natrium dihidrogen sitrat, sodium acid phosphate harganya mahal dan agak higroskopis.

**2.3 Sumber basa.** Bahan bikarbonat sebagai salah satu bahan yang digunakan untuk menimbulkan gas karbodioksida pada tablet effervescent. Sumber karbonat yang biasa digunakan dalam pembuatan tablet effervescent adalah natrium karbonat dan natrium bikarbonat. Dalam penelitian ini sumber basa yang digunakan yaitu asam bikarbonat, karena asam bikarbonat merupakan sumber karbon yang paling utama, yang dapat larut sempurna, non higroskopis, murah, banyak tersedia secara komersial mulai dari bentuk sampai granul, sehingga natrium bikarbonat lebih banyak dipakai dalam pembuatan tablet effervescent (Mohre, 1989).

**2.4 Bahan pengikat.** Bahan pengikat digunakan dalam formula tablet dengan tujuan untuk membentuk ikatan antar partikel supaya terbentuk tablet yang baik dan memenuhi persyaratan bobot tablet, kekerasan tablet, dan kerapuhan tablet. Bahan pengikat berfungsi sebagai pengikat komponen- komponen tablet dan kerapuhan tablet (Nurhasanah, 2012). Pada penelitian ini bahan pengikat yang digunakan yaitu PVP karena mudah larut dalam air, alkohol dan pelarut organik lain. PVP juga mempunyai daya simpan yang lebih lama (Mohrle R *et al.*, 2010).

**2.5 Bahan pengisi.** Bahan pengisi berfungsi untuk membuat kesesuaian bobot tablet yang berarti lebih besar dari 70 mg. bahan pengisi diperlukan terutama untuk zat aktif berdosis kecil. Bahan pengisi, umumnya ditambahkan dalam rentang 5-80% (bergantung pada jumlah zat aktif dan bobot tablet yang diinginkan). Fungsi lain dari bahan pengisi untuk memperbaiki kompresibilitas dan sifat alir bahan aktif (Hadise wignyo dan fudholi, 2016).

**2.6 Bahan tambahan lain.** Bahan tambahan lain tidak selalu terdapat pada tablet, hanya ditambah pada tablet khusus tertentu. Pada tablet effervescent biasanya ditambahkan bahan pewarna dan pemanis untuk memperbaiki rasa dan penampilan produk (Depkes RI, 1995).

Bahan tambahan lain yang digunakan dalam penelitian ini adalah manitol sebagai pemanis.

### 3. Metode granulasi

Granul effervescent dapat dibuat dengan cara:

**3.1 Metode granulasi basah.** Meskipun ada beberapa kekurangan, granulasi basah tetap menjadi metode yang paling dipilih untuk untuk granulasi effervescent (Pratiwi *et al.*, 2017). Granulasi basah digunakan apabila zat aktif tahan terhadap lembab dan panas. Umumnya digunakan pada zat aktif yang sulit dicetak langsung karena sifat aliran dan kompresibilitas yang buruk (Syofyan *et al.*, 2015). Metode ini menghasilkan granul yang homogen, cocok untuk dikempa dan menghasilkan tablet yang seragam bobot dan isinya (Suhery *et al.*, 2016). Bagian asam dan karbonat formulasi effervescent dapat digranulasi secara terpisah atau dalam bentuk campuran menggunakan air (air kristal, asam sitrat, air atau uap air), etanol (kemungkinan diencerkan dengan air). Bahan baku yang digunakan harus kering dan proses dilakukan pada kelembaban rendah (Agoes G, 2006).

**3.2 Metode granulasi kering.** Metode ini digunakan untuk bahan tablet yang tidak tahan pada suhu tinggi. Metode ini meliputi penimbangan, pencampuran, pencetakan menjadi slug, pengayakan slug. Pencampuran dengan bahan lubrikan, bahan penghancur dan pengempaan tablet. Granulasi secara slugging sesuai untuk bahan yang tidak dapat digranulasi secara basah (Murtini dan Elisa, 2018).

### 4. Uji sifat fisik tablet

**4.1 Keseragaman bobot.** Menurut Farmakope Edisi III (1979), cara menentukan keseragaman bobot tablet dengan cara ditimbang 20 tablet dan dihitung bobot rata-rata tiap tablet. Jika ditimbang satu persatu, tidak boleh dari dua tablet yang masing-masing jumlahnya menyimpang jumlahnya menyimpang dari bobot rata-rata yang lebih besar dari harga kolom A dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B, seperti tercantum pada tabel berikut:

**Tabel 1. Persyaratan keseragaman bobot tablet**

<b>Bobot tablet rata-rata</b>	<b>Penyimpangan bobot rata-rata dalam %</b>	
	<b>A (%)</b>	<b>B (%)</b>
25 mg atau kurang	15	30
26 mg sampai dengan 150 mg	10	20
151 mg sampai dengan 300 mg	7.5	15
Lebih dari 300 mg	5	10

Sumber : Farmakope Indonesia Edisi III (1979)

**4.2 Kekerasan tablet.** Kekerasan pada tablet dipergunakan untuk menggambarkan kekuatan tablet untuk melawan tekanan-tekanan mekanik baik pada saat distribusi maupun pembuatan, pengemasan dan penyimpanan. Kekerasan tablet berkaitan dengan waktu hancur dan disolusinya. Pada umumnya tablet yang memiliki kekerasan yang tinggi akan diikuti dengan lamanya waktu hancur serta disolusi yang rendah, namun memang tidak selalu demikian. Syarat kekerasan tablet yang baik yaitu 4-8 kg (Rohmani, 2019).

**4.3 Kerapuhan tablet.** Kerapuhan tablet adalah ketahanan tepi atau permukaan tablet untuk melawan tekanan mekanik dan menunjukkan banyaknya zat yang terkikis akibat gesekan. Kerapuhan juga digunakan untuk mengetahui ketahanan tablet selama proses distribusi dan penyimpanan. Kerapuhan tablet berhubungan dengan kekerasan tablet. Tablet dengan kekerasan tinggi biasanya memiliki nilai kerapuhan yang kecil (Ani, 2016).

**4.4 Waktu larut tablet.** Waktu hancur tablet merupakan waktu yang diperlukan tablet untuk hancur sebelum melepaskan kandungan zat aktifnya dan diabsorbsi sepenuhnya di tubuh (Ani, 2016). Pada Farmakope Indonesia edisi IV waktu hancur tablet tidak bersalut yaitu kurang dari 15 menit (Rahayu *et al.*, 2017).

**4.5 Respon kesukaan rasa.** Pengujian dilakukan dengan uji hedonik. Panelis dalam melakukan uji ini diminta mengungkapkan tanggapan pribadinya terhadap warna, aroma, dan rasa dari sampel tablet effervescent yang diberikan. Tanggapan tersebut dapat berupa tanggapan suka maupun tidak suka. Skala kesukaan yang digunakan adalah 1-5, dimana angka 1 = sangat tidak suka, 2 = tidak suka, 3 = agak suka, 4 = suka, 5 = sangat suka (Lestari *et al.*, 2021).

## 5. Monografi bahan

**5.1 Asam sitrat.** Asam sitrat merupakan asam yang paling sering digunakan dalam sediaan effervescent karena rasanya seperti rasa citrus. Asam sitrat biasanya digunakan dalam sediaan farmasetik dan bahan makanan terutama untuk mengatur pH larutan. Asam sitrat tersedia dalam bentuk monohidrat dan anhidrat, dengan bermacam ukuran partikel, tidak berwarna, berupa Kristal bening, putih, berbentuk serbuk granul sampai kristalin dengan rumus struktur  $C_6H_8O_7$  dan mempunyai berat molekul 192,12 (Farmakope Indonesia Edisi V, 2017).

**5.2 Asam tartrat.** Asam tartrat merupakan serbuk hablur tidak berwarna atau bening atau serbuk halus sampai granul, berwarna putih, rasanya asam, dan stabil di udara serta memiliki daya larut yang lebih tinggi dari asam sitrat (Siregar dan Wikarsa, 2015). Asam tartrat larut dalam kurang dari 1 bagian air, dan 2,5 bagian alkohol. Asam tartrat mempunyai rumus struktur  $C_4H_6O_6$  dan berat molekul 150,09 mol (Farmakope Indonesia Edisi V, 2017).

**5.3 Sukrosa.** Sukrosa merupakan gula yang dihasilkan dari tebu (*Saccharum officinarum* Linne), gula bit (*Beta vulgaris* Linn) dan sumber lainnya (Depkes RI, 1995). Pemerian hablur putih atau tidak berwarna, massa hablur atau berbentuk kubus atau serbuk hablur putih, tidak berbau, dan manis. Larutannya netral terhadap laksus. Kelarutan sangat mudah larut dalam air, lebih mudah larut dalam air mendidih, sukar dalam etanol, tidak larut dalam kloroform dan dalam eter. Sukrosa sifat alirnya baik, daya kompresibilitas nya jelek, sangat higroskopis PKa 12,62 (Farmakope Indonesia Edisi V, 2017).

**5.4 Polivinilpirolidon (PVP).** PVP adalah salah satu bahan pengikat yang sering digunakan dalam pembuatan tablet effervescent. Granul dengan bahan pengikat PVP memiliki sifat alir yang baik, sudut diam yang minimum, menghasilkan fines (materi halus atau serbuk) lebih sedikit dan daya kompatibilitasnya lebih baik. PVP sebagai bahan pengikat dapat digunakan dalam bentuk larutan berair maupun alkohol. PVP juga berkemampuan sebagai pengikat kering. Penggunaan PVP sebagai bahan pengikat menghasilkan tablet yang tidak keras, waktu disintegrasinya cepat sehingga cepat terdisolusi dalam cairan tubuh, terabsorbsi, setelah itu terdistribusi ke seluruh tubuh serta sirkulasi sistemik dan memberikan efek terapi (Putra *et al.*, 2019). PVP merupakan bahan pengikat yang paling efektif untuk tablet effervescent digunakan pada konsentrasi 0,5 – 5% (Mohre, 1980).

**5.5 Laktosa.** Laktosa tidak berbau dan rasa sedikit manis. Pemeriannya berupa serbuk putih dan mengalir bebas. Laktosa mudah larut dalam air secara perlahan-lahan dan praktis tidak larut dalam etanol. Rumus molekul laktosa  $C_{12}H_{24}O_{12}$ , memiliki bobot molekul 360,31 (Farmakope Indonesia Edisi VI, 2020).

**5.6 Natrium bikarbonat.** Natrium bikarbonat merupakan sumber basa dan sumber utama gas  $CO_2$  dalam pembuatan tablet effervescent (Hakim, 2019). Natrium bikarbonat larut dalam air, tidak larut dalam etanol, memiliki berat molekul 84,01 dan rumus struktur  $NaHCO_3$  (Farmakope Indonesia Edisi V, 2017).

### C. Landasan Teori

Rute pemberian obat secara oral merupakan pilihan utama dalam terapi farmakologis karena sifatnya yang alami, mudah diterima, dan non-invasif, sehingga kepatuhan pasien cenderung lebih tinggi dibandingkan sebagian besar rute pemberian sistemik lainnya (Homayundan *et al.*, 2019). Meskipun efektivitasnya dapat terpengaruh oleh proses pencernaan dan metabolisme lintas pertama (first-pass metabolism), jalur ini tetap menjadi metode dominan karena kemudahan penggunaan dan kenyamanan yang ditawarkan. Sediaan farmasi dalam bentuk padat maupun cair untuk pemberian oral memegang peranan penting dalam mencapai efek terapi yang diinginkan. Namun, tantangan utamanya terletak pada upaya mempertahankan kestabilan fisik dan kimia produk dari pengaruh lingkungan, seperti kelembaban, suhu, dan cahaya (Hua, 2020).

Paracetamol (PCT), atau asetaminofen, adalah obat analgesik dan antipiretik yang telah diterima secara luas sejak awal 1940-an dan termasuk dalam kelompok analgesik non-salisilat. Obat ini memiliki profil metabolik dan farmakokinetik yang mapan, termasuk nilai  $pK_a$  yang stabil, serta tersedia dalam berbagai bentuk sediaan seperti larutan, suspensi, suppositoria, dan tablet, meskipun tidak untuk bentuk tablet buih (Sultana *et al.*, 2014). Dalam pengembangan bentuk sediaan, tablet effervescent paracetamol menjadi salah satu inovasi yang bertujuan meningkatkan kenyamanan penggunaan, mempercepat disolusi, dan memberikan cita rasa yang lebih menarik bagi konsumen.

Formulasi tablet effervescent paracetamol memerlukan perhatian khusus pada pemilihan dan konsentrasi bahan pengikat. Salah satu bahan pengikat yang banyak digunakan adalah polivinilpirolidon (PVP), yang memiliki keunggulan menghasilkan granul dengan sifat alir baik, sudut diam rendah, kandungan partikel halus (fines) lebih sedikit, serta daya kompabilitas yang lebih baik (Asnani, 2021). Penelitian terbaru dengan pendekatan *Quality by Design* (QbD) menegaskan bahwa konsentrasi PVP merupakan salah satu faktor kritis yang menentukan sifat fisik tablet, termasuk kekerasan, waktu disintegrasi, dan profil disolusi (Agu *et al.*, 2025). Studi lain juga menunjukkan bahwa penggunaan PVP/VA dalam *spray-dried amorphous solid dispersions* paracetamol mampu meningkatkan kekuatan tablet dan menjaga kestabilan kimia hingga 48 minggu penyimpanan (Vo *et al.*, 2021).

Penelitian komparatif terhadap beberapa jenis binder menunjukkan bahwa PVP K-30 pada konsentrasi sekitar 6% mampu memberikan keseimbangan optimal antara kekerasan tablet dan waktu disintegrasi yang sesuai, meskipun peningkatan konsentrasi binder cenderung memperlama waktu larut (Patel *et al.*, 2023). Penelitian lain membuktikan bahwa peningkatan kadar PVP dapat menurunkan sudut diam granul, memperbaiki aliran, mengurangi friabilitas, serta memastikan keseragaman bobot tablet (Bashir *et al.*, 2021). Oleh karena itu, pengaturan konsentrasi PVP yang tepat dalam formulasi tablet effervescent paracetamol menjadi langkah penting untuk memperoleh sediaan dengan sifat fisik yang baik, stabil secara kimia, serta memiliki rasa yang menarik sehingga dapat meningkatkan penerimaan dan kepatuhan pasien.

#### **D. Hipotesis**

Hipotesis yang dapat disusun dari permasalahan yang ada adalah sebagai berikut:

1. Perbedaan konsentrasi bahan pengikat PVP dapat berpengaruh terhadap sifat fisik tablet effervescent paracetamol. Semakin tinggi kadar bahan pengikat akan meningkatkan kekerasan, menurunkan kerapuhan dan memperlama waktu larut tablet effervescent.
2. Diperoleh formula tablet Effervescent paracetamol terbaik yang memiliki mutu fisik terbaik.