

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tablet Parasetamol

Menurut Farmakope Indonesia edisi V, parasetamol merupakan serbuk hablur putih, tidak berbau, dan memiliki rasa sediki pahit. Parasetamol larut dalam 1:70 air dingin, 1:20 air mendidih, 1:7 etanol, 1:13 aseton, 1:40 gliserol, 1:9 propilen glikol serta larut dalam metanol, dimetil formaldehid, etil diklorida, dan dalam larutan alkali hidroksida. Parasetamol memiliki titik leleh 168-172°C dan pH 5,3-6,5. Tablet dapat didefinisikan sebagai bentuk sediaan solid yang mengandung satu atau lebih zat aktif dengan atau tanpa berbagai eksipien (yang meningkatkan mutu sediaan tablet, kelancaran sifat aliran bebas, sifat kohesivitas, kecepatan desintegrasi, dan sifat anti lekat) dan dibuat dengan mengempa campuran serbuk dalam mesin tablet (Siregar, 2010). Berdasarkan metode pembuatan, dapat digolongkan sebagai tablet cetak dan tablet kempa. Sebagian besar tablet dibuat dengan cara pengempaan dan merupakan bentuk sediaan yang paling banyak digunakan. Tablet kempa dibuat dengan memberikan tekanan tinggi pada serbuk atau granul menggunakan cetakan baja. Tablet dapat dibuat dalam berbagai ukuran, bentuk dan penandaan permukaan tergantung pada desain cetakan (Siregar, 2010). Sediaan tablet mempunyai beberapa persyaratan antara lain uji mutu fisik. Menurut Siregar, mutu dijadikan dasar acuan untuk menetapkan kebenaran khasiat dan keamanan. Mutu suatu sediaan obat dapat ditinjau dari berbagai aspek antara lain aspek teknologi yang meliputi stabilitas fisik dan kimia dimana sediaan tablet harus memenuhi kriteria yang dipersyaratkan oleh Farmakope. Desain suatu tablet yang menekankan hanya pada efek zat aktif yang diinginkan saja dapat menghasilkan sediaan tablet yang tidak memadai secara fisik.

Parasetamol merupakan salah satu obat analgetik - antipiretik yang banyak digunakan khususnya di fasilitas pelayanan kesehatan pemerintah, karena selain harganya yang terjangkau juga memiliki aktivitas yang mampu menekan fungsi sistem saraf pusat secara selektif dan relatif aman dengan penggunaan dosis terapi (Grace P.T., 2015).

Penggunaan paracetamol dalam dosis yang berlebihan dan dalam jangka waktu yang lama dapat mengakibatkan kerusakan hati. Efek samping paracetamol jika dibanding fenasetin lainnya lebih ringan khususnya tidak *nefrotoksis*, tidak menimbulkan *euforia* dan ketergantungan psikis (Grace P.T., 2015). Dalam penelitian yang telah dilakukan oleh Grace (2015), dapat diketahui bahwa penetapan kadar parasetamol dapat dilakukan dengan menggunakan metode spektrofotometri ultraviolet dan telah dilakukan validasi metode dengan penggunaan metanol sebagai pelarut.

2.2 Penetapan Kadar Parasetamol

Berdasarkan farmakope yang berlaku untuk melakukan penetapan kadar parasetamol dalam bentuk sediaan tablet menggunakan Kromatografi Cair Kinerja Tinggi (KCKT) yang dapat memberikan sensitifitas dan spesifitas tinggi (Muslimah, 2015). Komponen-komponen utama pada KCKT adalah sebagai berikut, yaitu: wadah fase gerak, pompa untuk mengalirkan fase gerak, alat untuk memasukkan sampel, kolom, detektor, wadah, penampung buangan fase gerak, tabung penghubung dan suatu komputer atau integrator untuk mengolah data sinyal sehingga diperoleh suatu kromatogram (Sudjadi, 2012).

Penetapan kadar digunakan untuk mengetahui kesesuaian kadar zat aktif pada tablet dalam penyimpanan jangka panjang (*Real Time*) atau jangka pendek (Dipercepat). Penetapan kadar ini bertujuan untuk menjamin mutu serta keamanan suatu produk obat (Grace P.T., 2015). Pada industri Farmasi, pengawasan mutu merupakan salah satu bagian dari Cara Pembuatan Obat yang Baik (CPOB) untuk memberikan kepastian bahwa produk mempunyai mutu yang sesuai dengan tujuan pemakaiannya, agar hasil produksi yang dipasarkan memenuhi persyaratan CPOB. Pada persyaratan ini perlu dilakukan penetapan kadar parasetamol dalam tablet, yang menurut persyaratan Farmakope Indonesia (FI) Edisi V tahun 2014 yaitu tidak kurang dari 90,0% dan tidak lebih dari 110,0%.

Evaluasi pada formulasi obat khususnya untuk uji stabilitas dapat digunakan 2 metode yaitu uji stabilitas *real time* dan uji stabilitas dipercepat. Untuk kedua metode tersebut yang harus dilakukan adalah mengambil 10

atau lebih formulasi lalu ditempatkan pada kondisi *real time* (misalnya 5°C) dan kondisi saat stabilitas dipercepat (misalnya 30°C / 65% RH). Waktu yang dibutuhkan untuk menguji stabilitas tersebut adalah 6 sampai 2 tahun atau untuk masing-masing formulasi adalah 1 sampai 3 bulan penelitian (Dian, 2019).

Dalam melakukan pengujian stabilitas, dilakukan juga pemeriksaan fisik berupa uji keseragaman bobot, uji kerapuhan, uji kekerasan, dan uji waktu hancur. Tablet tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot, yang ditetapkan dengan menimbang 20 tablet, setelah itu dihitung bobot rata-rata dari tiap tablet, tidak boleh lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya dan tablet yang baik mempunyai harga CV $\leq 5\%$ (Widyaningrum, 2015) .

2.3 Uji Disolusi Parasetamol

Salah satu parameter uji yang dilakukan untuk pengujian sediaan tablet adalah dilakukan uji disolusi. Uji ini dilakukan untuk menentukan kesesuaian dengan persyaratan disolusi yang tertera dalam masing-masing monografi untuk sediaan tablet dan kapsul, kecuali pada etiket dinyatakan bahwa tablet harus dikunyah (Kemenkes, 2014). Disolusi didefinisikan sebagai jumlah obat yang terlarut per satuan waktu dibawah kondisi, temperatur, dan komposisi medium yang telah distandarisasi (Soedirman, 2010). Uji stabilitas dipercepat dengan menggunakan *Climatic Chamber* dengan suhu 40°C, selain data yang akan diperoleh dari uji hasil real time (jangka panjang), dapat digunakan untuk menilai efek kimia jangka panjang dalam kondisi penyimpanan biasa (Grace Pricilia Tulandi, 2015). Uji disolusi digunakan untuk mengetahui proses pelarutan senyawa aktif dari bentuk sediaan padat (tablet) ke dalam media pelarut (Aulton, 2013).

Menurut Farmakope Indonesia Edisi V, metode disolusi terdapat dua macam metode, yaitu metode basket dan metode dayung. Metode ini dapat dilakukan dengan cara menyiapkan medium dapar phospat pH 5,8 sebanyak 900 ml dimasukan ke dalam labu disolusi, pengaduk dayung diatur pada kecepatan 50 rpm. Tablet ditimbang dan dimasukkan kedalam labu disolusi. Suhu labu dipertahankan 37°C + 0,5°C. Kemudian sampel diambil pada menit

ke 5, 10, 15, dan 30 setiap pengambilan sampel diambil sebanyak 5 ml. Sampel diukur serapannya dengan spektrofotometer pada panjang gelombang maximum parasetamol (Soedirman, 2010).

Syarat dalam penentuan uji disolusi ini adalah nilai zat aktif yang terlarut tidak kurang dari 80%. Pada tahap 1 (S1), menggunakan 6 tablet uji. Bila pada tahap ini tidak memenuhi syarat, maka akan dilanjutkan ke tahap berikutnya yaitu tahap 2 (S2). Pada tahap ini 6 tablet tambahan diuji lagi. Bila tetap tidak memenuhi syarat, maka pengujian dilanjutkan lagi ke tahap 3 (S3). Pada tahap ini 12 tablet tambahan diuji lagi (Siregar, 2010).

2.4 Stabilitas Obat

Stabilitas obat adalah kemampuan obat atau produk untuk mempertahankan sifat dan karakteristiknya agar sama dengan yang dimilikinya pada saat dibuat atau diproduksi (Melinda, 2015). Stabilitas obat dalam bentuk sediaan padat adalah sediaan yang paling penting karena bentuk sediaan padat lebih umum dari pada jenis lain dan karena klinis pertama biasanya dilakukan dalam jenis bentuk sediaan ini. Kualitas keseluruhan dari kumpulan zat obat yang ditempatkan pada stabilitas harus mewakili kualitas bahan yang digunakan dalam studi pra-klinis dan klinis serta kualitas bahan yang akan dibuat pada skala manufaktur (Soedirman, 2010).

Uji stabilitas suatu zat aktif atau obat jadi akan memberikan informasi tentang variasi substansi zat aktif atau produk jadi dengan pengaruh variasi lingkungan seperti temperatur, kelembapan, dan paparan cahaya. Dalam bidang farmasi, pemeriksaan mutu obat mutlak diperlukan agar obat dapat sampai pada titik tangkapnya dengan kadar yang tepat, sehingga dapat memberikan efek terapi yang dikehendaki (Surati, 2011). Dalam proses pembuatan obat, harus diketahui terlebih dahulu bentuk dari bahan aktif yang akan digunakan, karena senyawa padat dapat memiliki berbagai bentuk kristal yang berbeda. Sehingga skrining kristalisasi dari zat aktif harus dilakukan secara ekstensif untuk mengetahui dan mengidentifikasi bentuk-bentuk potensial stabil dan metastabil yang terdapat dalam zat aktif (Chairunnisa, 2016).

Kestabilan suatu zat merupakan faktor yang harus diperhatikan dalam membuat formulasi suatu sediaan farmasi. Hal ini penting mengingat suatu sediaan biasanya diproduksi dalam jumlah besar dan memerlukan waktu yang lama untuk sampai ke tangan pasien yang membutuhkan. Obat yang disimpan dalam jangka waktu lama dapat mengalami penguraian dan mengakibatkan dosis yang diterima pasien berkurang. Adanya hasil uraian zat tersebut bersifat toksik sehingga dapat membahayakan jiwa pasien. Oleh karena itu, perlu diketahui faktor-faktor yang mempengaruhi kestabilan suatu zat sehingga dapat dipilih pembuatan sediaan yang tepat sehingga kestabilan obat terjaga (Melinda, 2015). Faktor yang mempengaruhi stabilitas sediaan farmasi tergantung pada profil sifat fisika dan kimia. Faktor utama lingkungan dapat menurunkan stabilitas diantaranya temperatur yang tidak sesuai, cahaya, kelembaban, oksigen dan mikroorganisme. Beberapa faktor lain yang juga mempengaruhi stabilitas suatu obat adalah ukuran partikel, kelarutan, dan bahan tambahan kimia (Aulton, 2013).