

Pengaruh Penggunaan Kitosan sebagai Zat Tambahan Terhadap Profil Disolusi Tablet Parasetamol

Ratnaningsih Dewi Astuti¹, Muhamad Taswin², Nurmala Sari³

^{1,2, 3} Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Palembang

Email:ratna@poltekkespalembang.ac.id

ABSTRAK

Kitosan adalah biopolimer yang diperoleh dari deasetilasi kitin hasil isolasi cangkang hewan berkulit keras (Crustacea) yang digunakan sebagai bahan tambahan sediaan farmasi. Didalam sediaan tablet kitosan digunakan sebagai zat tambahan untuk meningkatkan laju disolusi tablet dan mengontrol pelepasan zat aktif. Salah satu zat aktif yang diharapkan memiliki profil disolusi yang baik adalah parasetamol. Maka telah dilakukan penelitian tentang pengaruh penggunaan kitosan sebagai zat tambahan baik sebagai penghancur dan pengikat terhadap profil disolusi tablet parasetamol. Jenis penelitian ini adalah ekperimental dengan objek penelitian kitosan yang diformulasikan sebagai zat tambahan pada sediaan tablet parasetamol FI dan FII pada konsentrasi 1,5 dan 3 % sebagai pengikat dan FIII dan FIV pada konsentrasi 3,5% dan 7% sebagai penghancur. Formula-formula tersebut dibandingkan terhadap F0 sebagai formula kontrol yang menggunakan gelatin sebagai pengikat dan amilum jagung (corn starch) sebagai penghancur. Semua tablet dibuat dengan metoda granulasi basah. Kemudian dilakukan uji secara in vitro meliputi uji kestabilan fisik tablet berupa uji keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur serta penetapan kadar dan didapatkan hasil untuk setiap formula FI, FII, FIII dan FIV telah memenuhi persyaratan. Sedangkan untuk uji disolusi yang dilakukan terhadap FI dan FII dengan kitosan sebagai pengikat menghasilkan kadar zat terdisolusi pada menit ke 30 sebesar 16,74% dan 31,51%, kadar tersebut belum memenuhi persyaratan. Sedangkan FIII dan FIV dengan kitosan sebagai penghancur serta formula kontrol, menghasilkan kadar zat terdisolusi pada menit ke 30 sebesar 99,63%, 96,71% dan 96,71%. Kadar tersebut telah memenuhi persyaratan uji disolusi tablet parasetamol yang harus terlarut tidak kurang dari 80% setelah 30 menit. Hasil ini menunjukkan bahwa penggunaan kitosan sebagai pengikat pada formula tablet parasetamol memberikan profil disolusi yang buruk dibandingkan dengan formula kontrol yang menggunakan gelatin. Sedangkan penggunaan kitosan sebagai penghancur memberikan profil disolusi yang lebih baik dari formula kontrol yang menggunakan amilum jagung. Dapat disimpulkan bahwa penggunaan kitosan sebagai bahan tambahan dapat mempengaruhi profil disolusi tablet parasetamol menjadi lebih baik jika digunakan sebagai bahan penghancur tetapi menjadi buruk jika digunakan sebagai pengikat.

Kata kunci: kitosan, zat tambahan, paracetamol

PENDAHULUAN

Kitosan merupakan senyawa biopolimer yang dihasilkan dari deasetilasi kitin hasil isolasi cangkang hewan berkulit keras (*Crustacea*), seperti kepiting, kerang, udang dan rajungan. Volume produksinya di Indonesia mencapai 300.000 ton pertahun (Direktorat Jenderal Perikanan Tangkap, 2012). Hal ini membuat industri kitosan mulai berkembang, hingga dapat memproduksi 1-1,5 ton/bulan (Trobos, 2013). Kitosan yang dihasilkan telah digunakan sebagai bahan baku industri kimia, makanan dan farmasi (Sugita dkk, 2009).

Salah satu penggunaan kitosan pada industri farmasi adalah sebagai bahan baku tablet. Berbagai penelitian telah dilakukan untuk mengembangkan potensi tersebut. Diantaranya kitosan dapat meningkatkan laju disolusi tablet dan mengontrol pelepasan zat aktif. Seperti pada penelitian Upadrashta, Katikaneni dan Nuessle (2008), kitosan yang digunakan sebagai pengikat dapat memperbaiki profil disolusi tablet Klorfeniramin Maleat. Selain itu kitosan juga meningkatkan kelarutan dan profil disolusi dari tablet piroksikam (Kini, Dixit dan Kulkarni, 2011).

Kemampuan kitosan dalam meningkatkan kelarutan obat dan pelepasan zat aktif disebabkan karena kitosan dapat mengembang pada pH rendah. Sehingga zat aktif dapat lepas dan meningkatkan laju disolusi tablet (Shaji, Jain dan Lodha, 2010). Salah satu zat aktif yang diharapkan memiliki profil disolusi yang baik adalah parasetamol. Parasetamol merupakan obat penghilang rasa sakit yang banyak dipilih oleh masyarakat karena mudah didapatkan baik di apotek, toko obat maupun toko biasa. Terbukti dengan tingginya kebutuhan parasetamol di Indonesia yang mencapai 720 juta tablet pada tahun 2013 (Kemenkes RI, 2013).

Beberapa produk parasetamol dikombinasi dengan zat aktif lain seperti propilpenazon dan kafein, untuk meningkatkan efek analgetiknya. Menurut penelitian Dalimunthe (2009), konsumsi parasetamol dengan kafein meningkatkan efek hepatotoksik, nefrotoksik, dan kardiotoxik. Oleh karena itu untuk mengoptimalkan efek analgetik parasetamol perlu dicari alternatif lain, seperti memperbaiki profil disolusinya dengan menambahkan zat lain yang inert. Contohnya kitosan yang dapat digunakan sebagai zat tambahan yang dapat berfungsi sebagai pengikat dan penghancur (Kepsutlu et al., 1999). Sehingga mula kerja obat dapat terjadi lebih awal dan efek analgetik yang dirasakan pemakai lebih cepat. Maka dari itu peneliti telah melakukan penelitian tentang

pengaruh penggunaan kitosan sebagai zat tambahan baik sebagai penghancur dan pengikat terhadap profil disolusi tablet parasetamol.

TUJUAN PENELITIAN

Tujuan Umum

Untuk memformulasikan tablet parasetamol menggunakan zat tambahan kitosan yang memiliki profil disolusi yang baik.

Tujuan khusus

1. Memformulasikan tablet parasetamol menggunakan zat tambahan kitosan yang memiliki kestabilan fisik yang memenuhi syarat.
2. Mengukur profil disolusi tablet parasetamol yang menggunakan kitosan sebagai zat tambahan.

METODE PENELITIAN

Jenis Penelitian

Jenis penelitian ini adalah eksperimental yang dilakukan di laboratorium. Dengan melakukan evaluasi terhadap beberapa formula tablet parasetamol yang menggunakan zat tambahan kitosan sebagai pengisi dan pengikat.

Objek penelitian

Objek penelitian adalah kitosan yang dibeli di PT Bioteck Surindo di kota Cirebon yang disertakan dengan *Certificate of Analysis* (CAO).

Cara Pengumpulan Data

1. Uji Fisika dan Kimia Kitosan

- a. Uji Kualitatif Kitosan (Artiningsih, Noor dan Natsir, 2003).

Uji Kualitatif Kitosan dengan tes warna Van Wisselingh. Kitosan ditambah kalium yodida ($KI+I_2$) akan menghasilkan warna merah kecoklatan dan dalam suasana asam dengan penambahan asam sulfat (H_2SO_4 pekat) akan bereaksi dan menghasilkan warna hitam

b. Viskositas Kitosan

Mengukur kekentalan dilakukan dengan menggunakan alat viscometer Brookfield menggunakan spindel nomor 2 yang dipasang pada alat kemudian dicelupkan kedalam Larutan Kitosan 1% dalam Asam asetat 1% yang telah digunakan dalam *beacker glass*.

$$\text{Kadar air} = \frac{x-y}{x} 100\%$$

Keterangan

X : Bobot sempel mula-mula (g)

Y : Bobot sempel kering (g)

2. Formulasi tablet parasetamol

Tablet parasetamol dibuat dengan menggunakan metode granulasi basah. Formula yang digunakan diambil dari penelitian Kulkarni, Patil dan Korwar (2010). Lalu formula dimodifikasi dengan zat tambahan kitosan sebagai pengikat maupun penghancur. Kitosan digunakan pada kadar 3% sebagai pengikat menggantikan gelatin lalu diturunkan

setengahnya menjadi 1,5%. Kitosan digunakan 7% sebagai penghancur (Ritthidej et al., 1994). Lalu diturunkan setengahnya menjadi 3,5%. Rancangan formulasi disusun dalam bentuk tabel sebagai berikut.

Tabel 1. Formula Tablet Parasetamol dengan Zat Tambahan Kitosan

	Jumlah (%)			Keterangan	Jumlah (%)		Keterangan
	F.0	F.I	F.II		F.III	F.IV	
Parasetamol (mg)	400	400	400	Zat aktif	400	400	Zat aktif
Amilum jagung (<i>corn starch</i>)	14.167	14.167	15.672	Pengisi dan penghancur	7.166	10.666	Pengisi dan penghancur
Kitosan	-	3	1,5	Pengikat	7	3,5	penghancur
Gelatin	3	-	-	Pengikat	3	3	Pengikat
Aerosil 200	0.834	0.834	0.834	Pelincir	0.834	0.834	Pelincir
Talkum	1,334	1,334	1,334	Pelincir	1,334	1,334	Pelincir
Mg stearat	0,666	0,666	0,666	Pelincir	0,666	0,666	Pelincir
Berat total 1 tablet (mg)	500	500	500		500	500	

Modifikasi Kulkarni, Patil dan Korwar (2010)

3. Pembuatan Tablet Parasetamol

a. Pembuatan tablet parasetamol dengan pengikat gelatin dan pengisi dan penghancur amilum jagung (F0) menggunakan metode granulasi basah adalah sebagai berikut:

Parasetamol dan amilum jagung diayak dengan pengayak nomor 40. Kemudian campurkan larutan gelatin hingga massa bisa dikepal. Kemudian ayak masa dengan ayakan no.12 dan keringkan granul pada suhu 50⁰ C selama 24 jam. Setelah kering granul diayak kembali dengan ayakan no.16 kemudian lakukan evaluasi granul. Setelah itu tambahkan Mg Sterarat, talkum dan aerosil 200 (pelincir) campur hingga homogen kemudian cetak tablet dengan mesin pencetak tablet *single punch*

b. Pembuatan tablet parasetamol dengan pengikat kitosan, pengisi dan penghancur amilum jagung (F.I dan F.II) menggunakan metode granulasi basah adalah sebagai berikut:

Parasetamol dan pati jagung diayak dengan pengayak nomor 40. Tambahkan larutan kitosan dalam asam asetat 1% (v/v). Aduk hingga masa dapat dikepal. Kemudian ayak masa

dengan ayakan no.12 dan keringkan granul pada suhu 50⁰ C selama 24 jam. Setelah kering granul diayak kembali dengan ayakan no.16 kemudian lakukan evaluasi granul. Setelah itu tambahkan Mg Sterarat, talkum dan aerosil 200 (pelincir) campur hingga homogen kemudian cetak tablet dengan mesin pencetak tablet *single punch*.

c. Pembuatan tablet parasetamol dengan pengikat gelatin dan pengisi amilum jagung dan penghancur kitosan (F.III dan F.IV) menggunakan metode granulasi basah adalah sebagai berikut:

Parasetamol, kitosan dan pati jagung diayak dengan pengayak nomor 40. Tambahkan larutan gelatin dan aduk hingga masa dapat dikepal. Kemudian ayak masa dengan ayakan no.12 dan keringkan granul pada suhu 50⁰ C selama 24 jam. Setelah kering granul diayak kembali dengan ayakan no.16 kemudian lakukan evaluasi granul. Setelah itu tambahkan Mg Sterarat, talkum dan aerosil 200 (pelincir) campur hingga homogen kemudian cetak tablet dengan mesin pencetak tablet *single punch*.

4. Uji fisik tablet

Uji fisik tablet dibagi atas 2 yaitu uji fisik granul dan uji fisik tablet yang telah dicetak.

Uji fisik granul meliputi kecepatan alir, sudut diam dan kompresibilitas. Sedangkan uji fisik tablet meliputi keseragaman bobot, keseragaman ukuran, kekerasan tablet, kerapuhan tablet, waktu hancur, dan disolusi tablet.

5. Uji Disolusi Tablet Parasetamol

- a. Masukkan 900 ml volume disolusi (dapar Phospat pH 5,8) ke dalam wadah
- b. Pasang alat disolusi, biarkan media disolusi hingga bersuhu $37^0 \pm 0.5^0$, dan angkat termometer
- c. Masukkan satu tablet kedalam wadah, hilangkan terlebih dahulu gelembung dari permukaan sediaan yang diuji lalu jalankan alat. Pada laju kecepatan 50 rpm.
- d. Pada menit ke 10, 20, 30, 40, 50 dan 60 ambil cuplikan sebanyak 0,3 ml untuk FO, FIII dan FIV dan 1 ml untuk FI dan FII pada bagian pertengahan antara permukaan media disolusi dan bagian atas dari keranjang berputar atau daun dari alat gayung tidak kurang 1 cm dari dinding wadah. Gantikan tiap volume cuplikan yang diambil dengan media disolusi (dapar Phospat pH 5,8) sebanyak volume yang diambil.
- e. Larutan yang diambil masukan kedalam labu ukur 25 ml encerkan dengan medium disolusi ad 25 ml
- f. Lakukan penetapan kadar dengan mengukur serapan filtrat larutan uji dengan panjang gelombang maksimum terhadap media disolusi sebagai blanko Hitung Kadar Parasetamol dengan Persaman Kurva Kalibrasi dan Persaman Linier

$$Y = A + B X$$

Keterangan Y = serapan
X = kadar

Perhitungan total kadar sampel yang terlarut pada 900 ml medium disolusi

$$\text{Kadar} = (X \text{ mg/ ml} \times \text{Volume media disolusi} \times \text{FP}) + \text{FK}$$

Keterangan X mg/ml = kadar sampel
FP = faktor pengenceran
FK = faktor koreksi

$$\text{FK} = \left(\frac{\text{volume pemipetan}}{\text{vol medium disolusi}} \times \text{mg zat terdissolusi sebelumnya} \right) + \text{faktor koreksi sebelumnya}$$

Untuk mengukur keefektifan absorpsi dari suatu sediaan dapat dilakukan dengan mengukur parameter Efisiensi disolusi (DE) menyatakan perbandingan antara luas daerah di bawah kurva kecepatan pelarutan dan daerah pada waktu yang sama menggambarkan 100% obat terlarut dalam medium. Pengungkapan hasil proses disolusi dalam DE lebih sering digunakan karena mampu menggambarkan seluruh proses yang terjadi (Sulistianingrum, 2012). Perhitungan DE₃₀ dan DE₆₀ tiap-tiap produk dilakukan dengan menghitung AUC (luas area di bawah kurva) pada masing-masing produk selama 30 dan 60 menit dibandingkan dengan luas daerah persegi panjang selama 30 dan 60 menit, yaitu konsentrasi kadar zat terlarut seluruhnya pada keadaan tunak dikali dengan menit pengamatan Persmaan AUC dapat di tulis sebagai berikut (Shargel dan Andrew, 1988)

$$[AUC]_{t_{n-1}}^{t_n} = \frac{C_{n-1} + C_n}{2} (t_n - t_{n-1})$$

Keterangan
 $[AUC]_{t_{n-1}}^{t_n}$ = area dibawah kurva
 t_n = waktu pengamatan dari konsentrasi obat C_n
 t_{n-1} = waktu pengamatan sebelumnya yang berhubungan dengan konsentrasi obat C_{n-1}
 C_n = konsentrasi obat akhir
 C_{n-1} = konsentrasi awal

Untuk DE dapat ditulis sebagai berikut (Costa dan Lobo, 2000)

$$\text{DE} (\%) = \frac{AUC}{R} \times 100$$

Keterangan DE = dissolution Efficiency (%)
 AUC = area dibawah kurva
 R = area persegi panjang

6. Penetapan Kadar Tablet Parasetamol

- a. Pembuatan larutan baku parasetamol
 - 1) Timbang saksama 50 mg baku parasetamol BPFI lalu masukan kedalam labu terukur 100 ml.
 - 2) Kemudian tambahkan 25 ml NaOH 0,1 N encerkan dengan

- air 50 ml air suling kocok hingga seluruh parasetamol larut
- 3) Tambahkan aquadestilata ad 100 ml (0.5 mg/ml).
 - 4) Pipet 10 ml masukan kedalam labu ukur 50 ml lalu encerkan dengan air ad tanda (100 ppm)
- b. Penentuan panjang gelombang maksimum
- 1) Pipet 5 ml larutan baku parasetamol lalu masukan kedalam labu ukur 50 ml (10 ppm)
 - 2) tambahkan NaOH 0,1 N 10 ml dan encerkan dengan aquades ad 50 ml
 - 3) ukur serapan pada panjang gelombang 200-400 sebagai blanko NaOH 0,1 N
- c. Pembuatan kurva kalibrasi
- 1) Buat larutan baku parasetamol dengan kadar 3.5, 5, 6.5, 8 dan 9.5 ppm
 - 2) Lalu ukur serapan pada panjang gelombang maksimum
- d. Penetapan kadar tablet parasetamol
- 1) timbang seksama sejumlah serbuk tablet setara dengan 50 mg.
 - 2) Tambahkan 25 ml natrium hidroksida 0,1 N, encerkan dengan 50 ml air, kocok selama 15 menit, tambahkan air secukupnya hingga 100 ml, campur lalu saring.
- 3) Encerkan 0,5 ml filtrat dengan air secukupnya ad 50 ml.
 - 4) tambahkan natrium hidroksida 0,1 N 5 ml encerkan dengan air secukupnya hingga 50 ml.
 - 5) Ukur serapan larutan pada panjang gelombang maksimum lalu ukur kadar tablet dengan persamaan dari kurva kalibrasi
- e. Lakukan penetapan kadar tablet 3 kali setiap formula.

Alat Pengumpulan Data

1. Alat

Alat yang digunakan untuk penelitian ini antara lain timbangan biasa, timbangan *analytical balance*, kertas perkamen, mortir, crus porseling, stamper, cawan, batang pengaduk, ayakan no 40, ayakan no 16, ayakan no 12, sudip, gelas ukur, beker gelas, lemari pengering, mesin pencetak tablet *Single Punch*, corong gelas, mistar, jangka sorong, *stopwatch*, *Hardness Tester (Strong Cobb)*, *Roche Friabilator*, labu takar, *spektrofotometri UV* dan *disolution tester*

2. Bahan

Bahan untuk formula dalam penelitian ini adalah Parasetamol, Kitosan, Amilum jagung (*corn starch*), gelatin, mg stearat, talkum, dan aerosil 200 dan aquades, dapar pospate, NaOH 0,1 N, larutan KI-I dan larutan H₂SO₄ pekat.

HASIL PENELITIAN

1. Kitosan

Dalam penelitian ini digunakan Kitosan yang dibeli di PT Biotec Surindo di kota Cirebon yang telah dilengkapi dengan *Sertificat Of Analysis* (CAO). Dan dilakukan uji kualitatif dengan menambahkan Kalium Iodida (KI+I₂) dan menghasilkan warna merah kecoklatan dan dengan penambahan asam sulfat (H₂SO₄) bereaksi dan menghasilkan warna hitam. Viskositas kitosan dalam asam asetat 1% adalah 55,83 cps dan kadar airnya 8%.

2. Hasil Penentuan Sifat Fisik Granul Tablet Parasetamol

Sebelum dicetak menjadi tablet granul yang dibuat dilakukan pengujian sifat fisiknya meliputi kompresibilita, sudut diam dan kecepatan alir granul.

Tablel 2. Hasil Uji Evaluasi Granul Tablet Parasetamol

Uji evaluasi granul	F0	ket	FI	Ket	FII	Ket	FIII	ket	FIV	Ket
Kompresibilitas %	9,00	MS	9,00	MS	17,01	MS	12,01	MS	14,93	MS
Sudut Diam (°)	27.61	MS	25,7	MS	26,56	MS	26.92	MS	29,35	MS
Kecepatan alir (gram/detik)	10,00	MS	11,1	MS	9,43	MS	9,60	MS	7,32	MS

Keterangan tabel

MS : memenuhi syarat TMS : tidak memenuhi syarat

3. Hasil Penentuan Sifat

Fisik Tablet Parasetamol

Tabel 3. Rekapitulasi Hasil Uji Kestabilan Fisik Tablet Parasetamol yang Menggunakan Kitosan sebagai Zat Tambahan.

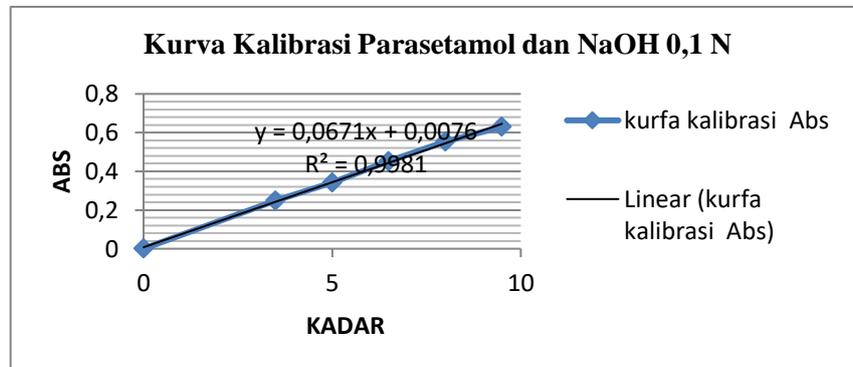
	Kestabilan fisik					Jumlah	
	Keseragaman Bobot	Keseragaman Ukuran	Kerapuhan	Kekerasan	Waktu hancur	MS	TMS
F0	MS	MS	MS	MS	MS	5	0
FI	MS	MS	MS	MS	MS	5	0
FII	MS	MS	MS	MS	MS	5	0
FIII	MS	MS	MS	MS	MS	5	0
FIV	MS	MS	MS	MS	MS	5	0

Keterangan tabel

MS : memenuhi syarat TMS : tidak memenuhi syarat

4. Hasil Penentuan Kadar Tablet Parasetamol

a. Kurva Kalibrasi



Gambar 1. Kurva Kalibrasi Baku Parasetamol dengan NaOH 0,1N
Regresi Linier yang didapat $Y = 0,06714 X + 0,0077$

b. Kadar tablet parasetamol

Jika tidak dikatakan lain kadar tablet parasetamol mengandung parasetamol tidak kurang dari 90 % dan tidak lebih dari 110% dari yang tertera pada etiket. Dihitung dengan cara mengukur serapan maksimum pada panjang gelombang 257 dan persamaan linier $Y = 0,06714 X + 0,0077$ dan didapatkan hasil sebagai berikut:

Tabel 4. Rata-Rata Hasil Uji Kadar Tablet Parasetamol

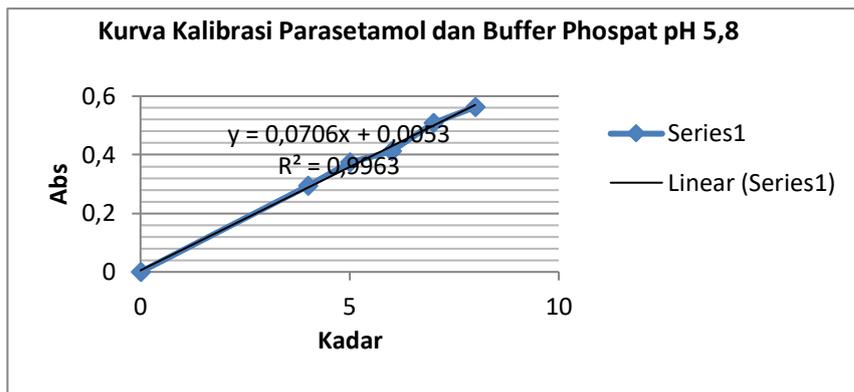
	Rata-rata Kadar Parasetamol dalam %				
	F0	FI	FII	FIII	FIV
Kadar rata-rata	100,77 %	99,98 %	99,88 %	101,57 %	102,16 %
Keterangan	MS	MS	MS	MS	MS

Keterangan tabel

MS : memenuhi syarat TMS : tidak memenuhi syarat

5. Hasil Uji Disolusi Tablet Paraasetamol dengan Kitosan sebagai Zat Tambahan.

a. Kurva kalibrasi parasetamol dengan buffer phospat pH 5,8

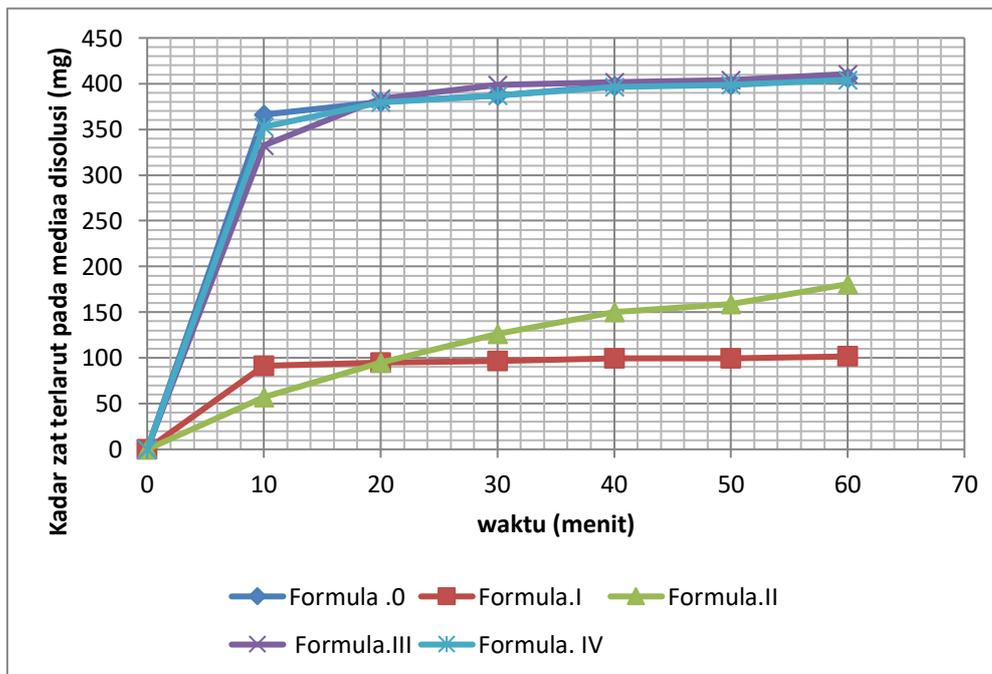


Gambar 2. Kurva kalibrasi parasetamol dengan buffer phospat pH 5,8
Persaman linier yang didapatkan adalah $Y = 0,070575 X + 0,005225$

b. Hasil uji disolusi tablet

Tabel 5 . Rata-Rata Hasil Uji Kadar Zat Terlarut Disolusi Tablet Parasetamol

Waktu (menit)	Rata-rata Hasil Uji Disolusi									
	Formula 0		Formula. I		Formula.II		Formula. III		Formula IV	
	Kadar (mg)	Kadar (%)	Kadar (mg)	Kadar (%)	Kadar (mg)	Kadar (%)	Kadar (mg)	Kadar (%)	Kadar (mg)	Kadar (%)
10	366,39	91,60	32,13	8,03	57,31	14,33	332,39	83,10	352,58	88,14
20	380,33	95,08	48,74	12,19	94,68	23,67	383,51	95,88	379,26	94,82
30	386,83	96,71	66,97	16,74	126,03	31,51	398,51	99,63	386,83	96,71
40	397,59	99,40	78,84	19,71	150,08	37,52	401,83	100,46	396,52	99,13
50	398,78	99,70	88,49	22,12	158,85	39,71	404,09	101,02	398,78	99,69
60	406,35	101,59	96,88	24,22	180,71	45,18	410,57	102,65	404,22	101,06



Gambar 3. Profil Kurva Disolusi Kadar Zat Terlarut Tablet Parasetamol Terhadap Waktu

Tabel 6. Rata-rata Hasil DE₃₀

tablet parasetamol

	DE ₃₀ (%)				
	F0	F. I	F, II	F. III	F.IV
Rata-rata	78,58	9,48	17,92	76,42	76,70

Tabel 7. Rata-rata Hasil DE₆₀ tablet parasetamol

	DE ₆₀ (%)				
	F0	F. I	F, II	F. III	F.IV
Rata-rata	89,16	15,06	28,22	88,74	87,70

Tabel 8. Hasil uji *Post Hoc Tukey HSD* DE₃₀ antara Berbagai Kelompok Formula dengan Taraf Kepercayaan 95 %

Kelompok	Kelompok	p	Keterangan
Formula 0	Formula I	0.000	Berbeda bermakna
	Formula II	0.000	Berbeda bermakna
	Formula III	0.000	Berbeda bermakna
	Formula IV	0.001	Berbeda bermakna
Formula I	Formula 0	0.000	Berbeda bermakna
	Formula II	0.000	Berbeda bermakna
	Formula III	0.000	Berbeda bermakna
	Formula IV	0.000	Berbeda bermakna
Formula II	Formula 0	0.000	Berbeda bermakna
	Formula I	0.000	Berbeda bermakna
	Formula III	0.000	Berbeda bermakna
	Formula IV	0.000	Berbeda bermakna
Formula III	Formula 0	0.000	Berbeda bermakna
	Formula I	0.000	Berbeda bermakna
	Formula II	0.000	Berbeda bermakna
	Formula IV	0.874	Tidak berbeda
Formula IV	Formula 0	0.000	Berbeda bermakna
	Formula I	0.000	Berbeda bermakna
	Formula II	0.000	Berbeda bermakna
	Formula III	0.874	Tidak berbeda

PEMBAHASAN

Tablet parasetamol yang dibuat dengan bahan tambahan kitosan baik sebagai pengikat maupun penghancur, setelah melalui pengujian secara fisik meliputi bobot, keseragaman ukuran, kekerasan, kerapuhan dan waktu hancur serta penetapan kadar telah memenuhi persyaratan tablet. Khusus untuk kadar menurut Farmakope Indonesia edisi IV (1995), tablet parasetamol mengandung parasetamol tidak kurang dari 90 % dan tidak lebih dari 110 % dari kadar yang tertera pada etiket. Hasil rata-rata kadar tablet parasetamol di dapat formula 0 100,77 %, formula II 99, 98 % formula III, 99,88% formula III 101,57 % dan formula IV 102,16. Dari kelima formula tersebut telah memenuhi syarat Farmakope Indonesia Ed IV(1995).

Uji disolusi dalam penelitian ini menggunakan alat tipe 2 atau metode dayung, medium yang digunakan untuk tablet parasetamol adalah buffer fosfat pH 5,8 sesuai medium yang tertera pada monografi Farmakope Indonesia Edisi IV (1995). Uji

disolusi dilakukan dengan pengaturan temperatur dan kecepatan putar pengaduk yang dipertahankan selalu pada kondisi konstan, yaitu temperatur dikendalikan pada suhu 37°C±0,5°C dan kecepatan putar pada 50 rpm. Selain itu juga dinyatakan bahwa tablet parasetamol yang memenuhi syarat adalah tablet yang dalam waktu 30 menit harus terlarut tidak kurang dari 80 % kadar parasetamol dari yang tertera pada etiket.

Parameter lain yang juga digunakan untuk menyatakan uji disolusi adalah *Dissolution Efficiency (DE)* yang menyatakan perbandingan antara luas daerah dibawah kurva kecepatan pelarutan dan daerah pada waktu yang sama menggambarkan 100% obat terlarut dalam medium. Pengungkapan hasil proses disolusi dalam DE lebih sering digunakan karena mampu menggambarkan seluruh proses yang terjadi. Perhitungan DE₃₀ dan DE₆₀ tiap-tiap produk dilakukan dengan menghitung AUC (luas area di bawah kurva) pada masing-masing produk selama 30 dan 60 menit dibandingkan dengan luas daerah persegi panjang selama 30 dan 60 menit, yaitu

konsentrasi kadar zat terlarut seluruhnya pada keadaan tunggal dikali dengan menit pengamatan (Sulistianingrum, 2012).

Hasil disolusi tablet parasetamol formula kontrol yang dimodifikasi dari penelitian Kulkarni, Patil dan Korwar (2010), menghasilkan persen (%) rata-rata kadar zat terlarut pada medium disolusi menit ke 30 sebesar 96,71 % dan menit ke 60 sebesar 101,59 %, menunjukkan Formula kontrol telah memenuhi syarat menurut Farmakope Indonesia Ed IV (1995). Untuk harga DE_{30} didapat sebesar 78,58 % dan DE_{60} sebesar 89,60%. Hal ini menunjukkan formula kontrol memiliki *Dissolution Efficiency* yang baik karena memiliki area dibawah kurva yang luas.

Hasil disolusi tablet parasetamol yang menggunakan kitosan sebagai pengikat yaitu formula I dan formula II menunjukkan persen (%) rata-rata kadar zat terlarut pada medium disolusi pada menit ke 30 formula I sebesar 16,74 % dan formula II sebesar 31,51 % pada menit ke 60 % rata-rata kadar zat terlarut Formula I sebesar 24,22 % dan formula II sebesar 45,18 %, Ini menunjukkan formula I dan formula II yang menggunakan kitosan sebagai pengikat belum memenuhi syarat Farmakope Indonesia. Dengan harga DE_{30} 9,48 % dan 17,92%, DE_{60} 15,06 % dan 28,22% menunjukkan kedua formula memiliki area dibawah kurva yang sempit.

Sedangkan penggunaan kitosan sebagai penghancur pada formula III dan formula IV menunjukkan persen (%) rata-rata kadar zat terlarut pada medium disolusi pada menit ke 30 sebesar 99,63% dan 96,71%. Persen (%) rata-rata kadar menit ke 60 untuk formula III sebesar 102,65% dan formula IV sebesar 101,06%, ini menunjukkan kedua formula memenuhi syarat Farmakope Indonesia Edisi IV (1995). Untuk formula III harga DE_{30} 76,42% dan DE_{60} 88,81%. Dan untuk formula IV harga DE_{30} 76,70% dan DE_{60} 87,70% Hal ini pun menunjukkan *Dissolution Efficiency* yang baik karena memiliki area dibawah kurva (AUC) yang luas.

Kitosan yang digunakan sebagai pengikat dan penghancur menghasilkan profil disolusi yang berbeda. Pada penelitian Ritthidej *et al.*, (1994), kitosan yang digunakan pada kadar 7% sebagai penghancur memiliki disintegrasi dan disolusi yang baik. Pada formula III yang menggunakan kitosan sebagai penghancur sebesar 7% memiliki kadar zat terlarut 99,63% menunjukkan kecepatan disolusi yang lebih baik dari kontrol sedangkan formula IV yang memiliki kecepatan disolusi yang mendekati kontrol ini menunjukkan kitosan yang digunakan pada konsentrasi 7% lebih mempercepat laju disolusi tablet

dibandingkan dengan penggunaan kitosan sebanyak 3,5%. Hal ini disebabkan karena kitosan dapat mengembang dan menyebabkan tablet terdisintegrasikan sehingga tablet dapat melepaskan zat aktifnya (Shaji, Jain dan Lodha, 2010).

Pada penelitian Upadrastha, Katikaneni, dan Nuesle (2008) kitosan yang digunakan sebagai pengikat pada tablet chlorpheniramine maleate menunjukkan profil disolusi yang baik. Sedangkan pada penelitian Kepsutlu *et al* (1999), kitosan yang digunakan sebagai pengikat dengan kadar 7% pada tablet piroksikam menunjukkan laju disolusi yang lambat. Seperti pada formula I dan formula II yang menggunakan kitosan sebagai pengikat yang menunjukkan laju disolusi yang lambat. Hal ini disebabkan karena kemampuan kitosan untuk mengembang dan membuat tablet hancur telah berkurang karena kitosan telah dikembangkan terlebih dahulu dengan asam asetat 1% sehingga kemampuan mengembangnya berkurang. Kitosan baik yang digunakan sebagai pengikat pada sediaan *press coating* yang menghasilkan tablet dengan profil disolusi pelepasan terkontrol yang baik dan bertahap (Samran, 2003).

Formula I, II, III dan IV yang menggunakan kitosan sebagai zat tambahan dibandingkan dengan kontrol menunjukkan keadaan yang stabil secara fisik dan memiliki kadar zat aktif yang memenuhi syarat. Pada uji disolusi formula dengan kitosan sebagai pengikat (Formula I dan Formula II) menunjukkan profil disolusi yang buruk. Sedangkan formula III dan formula IV yang menggunakan kitosan sebagai penghancur menunjukkan profil disolusi yang baik. Hasil uji statistik *One way Anova* dengan membandingkan DE_{30} dan DE_{60} pada masing masing formula menunjukkan bahwa DE_{30} formula kontrol dibandingkan dengan formula I, formula II, formula III dan formula IV menunjukkan perbedaan bermakna ($p < 0.05$). Tetapi perbandingan formula III dan formula IV tidak berbeda.

Berdasarkan uraian diatas dapat disimpulkan tablet parasetamol yang menggunakan zat tambahan kitosan sebagai penghancur memiliki profil disolusi yang baik. Sedangkan tablet parasetamol yang menggunakan kitosan sebagai zat pengikat memiliki profil disolusi yang buruk dan tidak memenuhi persyaratan Farmakope Indonesia yang menyatakan bahwa pada menit ke 30 kadar zat terlarut pada tablet parasetamol tidak kurang dari 80% dari yang tertera pada etiket.

KESIMPULAN

Berdasarkan hasil penelitian dan pembahasan tablet parasetamol yang menggunakan kitosan sebagai zat tambahan dapat diambil kesimpulan sebagai berikut :

1. Kestabilan fisik tablet parasetamol yang menggunakan zat tambahan kitosan memenuhi syarat.
2. Profil disolusi tablet parasetamol formula III dan formula IV yang menggunakan kitosan sebagai penghancur memenuhi persyaratan sedangkan profil disolusi tablet parasetamol formula I dan formula II yang menggunakan kitosan sebagai pengikat belum memenuhi syarat.

SARAN

Dari hasil penelitian dan pembahasan tablet parasetamol yang menggunakan kitosan dapat disarankan :

1. Menggunakan kitosan sebagai alternatif bahan penghancur dalam formula tablet karena menghasilkan profil disolusi yang lebih baik .
2. Melakukan penelitian lebih lanjut secara in vivo terhadap farmakokinetika tablet parasetamol yang menggunakan kitosan sebagai zat penghancur.

DAFTAR PUSTAKA

- Artiningsih,A., A. Noor dan H. Natsir, 2003. *Usaha Biokonversi Kitin Asal Kepiting Rajungan Menjadi Khitosan*. Marina Chimica Acta. 4(1) : 9-12
- Biotec Surindo, 2013. *Certificate of Analysis*. Cirebon, Indonesia
- Costa, P. dan J. M. S. Lobo, 2001. *Modeling and Comparison of Dissolution Profiles*. European journal of Pharmaseutical Sciences 13 (2001)123-133.
- Dalimunthe dan R. Andayani, 2011. *Pengaruh Kafein terhadap Toksisitas Parasetamol ditinjau dari Parameter Farmakokinetika, Kadar AST, ALT, dan Gambaran Histopatologis Jaringan Hati, Ginjal, dan Jantung Tikus Putih*. Tesis, Jurusan Farmasi USU.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1978. *Formularium Nasional Edisi kedua*, Jakarta, hal. 3.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia, 1979. *Farmakope Indonesia Edisi III*. Direktorat jendral pengawasan obat dan makanan departemen kesehatan RI, Jakarta, hal. 6-7.
- Departemen Kesehatan Republik Indonesia. 1995. *Farmakope Indonesia Edisi IV*. Direktorat jendral pengawasan obat dan makanan departemen kesehatan RI,

- jakarta, hal 108, 404, 515, 650, 771, dan 1083-1085
- Direktorat Jendral Perikanan Tangkap, 2012. *Statistika Perikanan Tangkap Indonesia 2007-2012*, Jakarta, hal. 47.
- Kaban, J., 2009, *Modifikasi Kimia dari Kitosan dan Aplikasi Produk yang dihasilkan*, Universitas Sumatera Utara, Medan.
- Kementrian Kesehatan RI., 2013. *Laporan Akuntabilitas Kinerja Direktorat Jendral Bina obat Publik dan Perbekalan Kesehatan*, Jakarta, hal. 43
- Kepsutlu, A.R., A. Savaser, Y. Ozkan, N. Dikmen dan A. Isimer, 1999. *Evaluatin of Chitosan Use as an Excipient in Tablet Formulstions*. Acta Poloniae Pharmaceutica. 56(3): 227-235. (http://www.ptfarm.pl/pub/File/Acta_Poloniae/1999/3/227.pdf diakses 10 maret 2014)
- Kini, .A.G., Mudit D. dan P.K. Kulkarni, 2011. *Enhancement of Solubility and Dissolution Rate of Poorly Water Soluble Drug by Spray Drying Using Different Grade of Chitosan*. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences. 3 (2): 231-235 (www.ijppsjournal.com/Vol3Suppl2/2026.pdf diakses 1 februari 2014).
- Kulkarni, U., B.S. Patil, dan P.G. Kowar, 2010. *Evaluation of Tapioca Sago Starch as a Binder in tablet formulation*. IJPI's Journal of Pharmacognosy and Herbal Formulations. 1(1) : 1-8.(www.ijpijournals.com/Articles/PDF/193.pdf diakses 5 februari 2014)
- Nadarajah, K., 2005. *Development and Characterization of Antimicrobial Edible Films from Crawfish Chitosan*. The Department of Food Science, Baton Rouge, La. Louisiana State Univ, hal 8
- Niazi, Sarfaraz K., 2009, *Handbook of Pharmaceutical Manufacturing Formulations*, Second Edition Volume One : Compressed Solid Products, Informa healthcare, New York.
- Ritthidej, G. C., P. Chomto, S. Pummangura and P. Menasveta., 1994. *Chitin and Chitosan as Disintegrants in Parasetamol Tablets*. 20 (13), (<http://informahealthcare.com/doi/abs/10.3109/03639049409050225?journalCode=ddi> diakses 1 februari 2014).
- Rowe, R.C., P.J. Sheskey, dan M.E. Quinn. 2009. *Handbook of Pharmaceutical Excipients (6th edition)*. America Pharmaceutical Press. Washington, hal.

- 159-160,185-188, 278-281,404-406 dan 685-691,
- Sanusi, M., 2004. *Transformasi Kitin dari Hasil Isolasi Limbah Industri Udang Beku Menjadi Kitosan*. Marina Chimica Acta. 5(2) : 28-32. (<http://journal.unhas.ac.id/index.php/mca/article/view/230> diakses 10 januari 2014)
- Siregar, C.J.P. Dan S. Wikarsa, 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet: Dasar-Dasar Praktis*, Penerbit Buku Kedokteran, Jakarta, Indonesia, hal. 1-222
- Shargel, L. dan Andrew B.C.Yu., 1988. *Biofarmasetika dan Farmakokinetika terapan*. Airlangga University Press, Surabaya, Indonesia, hal. 86-132.
- Shaji,J., V. Jain dan S. Lodha, 2010. *Chitosan: A Novel Pharmaceutical Excipient*. International Journal of Pharmaceutical and Applied Sciences. 1 (1) :11-24. (<http://www.ijpasonline.com/current-issue1-2010/11-28.pdf> diakses 15 februari 2014)
- Sugita, P., T. Wukirsari, A. Sjahriza dan D. Wahyono. 2009. *Kitosan: Sumber Biomaterial Masa Depan*. IPB Press, Bogor, Indonesia, hal 18-38,132-150.
- Sulistyaningrum, I.H., M. Djatmiko, dan Sugiyono, 2012. *Uji Sifat Fisik dan Disolusi Tablet Isosorbid Dinitrat 5 Mg Sediaan Generik dan Sediaan Dengan Nama Dagang yang Beredar di Pasaran*. Majalah Farmasi dan Farmakologi,16,(1):21-30 (http://s3.amazonaws.com/academia.edu_documents. diakses tanggal 1 juni 2014) .