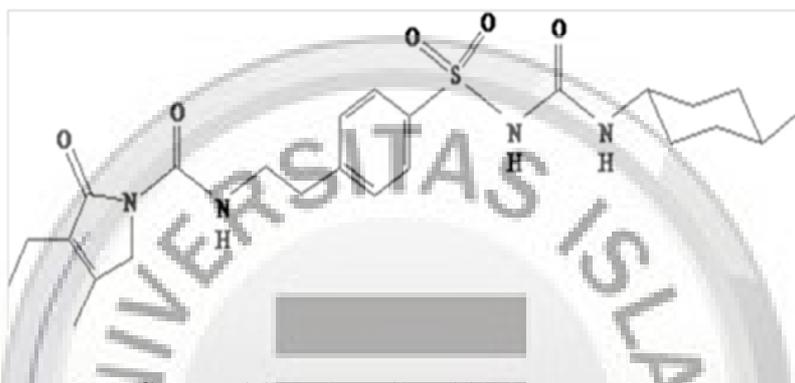


# BAB I

## TINJAUAN PUSTAKA

### 1.1. Tinjauan Bahan Aktif

#### 1.1.1. Glimepirid



Gambar 1.1: struktur glimepirid (Sweetman,2009:441)

Glimepirid (GMP), merupakan generasi ketiga turunan sulfonilurea banyak digunakan dalam pengobatan non-insulin-dependent diabetes mellitus tipe II sebagai agen hipoglikemik (Langtry dan Balfour 1998; McCall 2001; Rosenstock et al 1996). Dengan nama kimia 1 - {(p [2- (3-etil-4- metil-2-okso-3-Pirolina-1-karboksamida) etil] fenil) sulfonil} -3- (trans-4-methylcyclohexyl) urea

#### 1.1.2. Monografi Glimepirid (GMP)

GMP dengan nama kimia 1H-pyrrole-carboxamide,3-ethyl-2,5-dihidro-4-methyl-N-[[[2[4[[[(methylcyclohexyl)amino]carbonyl]amino]sulfonyl]phenyl]ethyl]-2-oxo dan rumus kimia C<sub>24</sub>H<sub>34</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub>S (BM 490,62) dengan titik lebur 207<sup>0</sup>c. Pemerian serbuk hablur berwarna kekuningan sampai putih hampir tidak berbau. Kelarutannya yaitu praktis tidak larut dalam air, agak sukar larut dalam

diklorometan, larut dalam dimetilformamida dan sangat sukar larut dalam metil alkohol (USP30th Ed.,2007:2226-2227).

Data farmakologi memiliki waktu mula kerja yang pendek dan waktu kerja yang lama, sehingga umum diberikan dengan cara pemberian dosis tunggal. Untuk pasien yang berisiko tinggi, yaitu pasien usia lanjut, pasien dengan gangguan ginjal atau yang melakukan aktivitas berat dapat diberikan obat ini. Dibandingkan dengan glibenklamid, glimepirid lebih jarang menimbulkan efek hipoglikemik pada awal pengobatan (Soegondo, 1995b).

Profil farmakokinetik setelah pemberian oral, glimepirid benar-benar (100%) diserap. Studi dengan dosis oral tunggal dalam subyek normal dan dengan beberapa dosis oral pada pasien dengan diabetes tipe 2 telah menunjukkan penyerapan yang signifikan dari glimepirid dalam waktu 1 jam setelah tingkat administrasi dan puncak obat ( $C_{max}$ ) pada 2 sampai 3 jam. Ketika glimepirid diberikan dengan makanan, rata-rata  $T_{max}$  (waktu untuk mencapai  $C_{max}$ ) sedikit meningkat (12%) dan  $C_{max}$  dan AUC (area di bawah kurva) yang sedikit menurun (8% dan 9%, masing-masing).

## **1.2. Teori Sediaan Tablet**

Tablet adalah sediaan padat mengandung bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi. Berdasarkan metode pembuatan, dapat digolongkan sebagai tablet cetak dan tablet kempa. Tablet dapat berbeda-beda dalam ukuran, bentuk, berat, kekerasan, ketebalan, waktu hancur, kecepatan, dan jumlah bahan aktif yang terdisolusi, serta dalam aspek lainnya tergantung dari cara pemakaian tablet dan metode pembuatannya. Sasaran untuk sediaan tablet adalah penghantar obat

kelokasi kerja dalam jumlah cukup ,pada kecepatan yang dibutuhkan disamping kriteria lain (Agoess ,2008:192).

### **1.2.1. Keuntungan Tablet**

Keuntungan bentuk sediaan tablet antara lain untuk melindungi zat obat dari pengaruh luar yang merusak seperti oksigen dan kelembaban, melindungi zat obat dari pengaruh asam lambung setelah pemberian oral, menutupi rasa dan bau yang tidak enak dari zat obat, dan dapat menyediakan obat dengan kerja luas dengan cara mengatur pelepasan obat (Ansel,2005:86-87).

### **1.2.2. Metode Pembuatan Tablet**

Menurut Ansel (1989), ada tiga metode pembuatan tablet kompresi yang berlaku yaitu metode granulasi basah, metode granulasi kering, dan kempa langsung.

#### **1. Granulasi basah**

Metode granulasi basah merupakan metode yang terluas dimana digunakan banyak orang dalam memproduksi tablet kompresi. Langkah-langkah yang diperlukan dalam pembuatan tablet dengan metode ini adalah menimbang dan mencampur bahan-bahan, pembuatan granulasi basah, pengayakan adonan lembab menjadi pelet atau granul, pengeringan, pengayakan kering, pencampuran bahan pelincir, dan pembuatan tablet dengan kompresi (Ansel, 1989:261).

#### **2. Granulasi kering**

Pada metode granulasi kering, granul dibentuk oleh pelembaban atau penambahan bahan pengikat ke dalam campuran serbuk obat tetapi dengan

cara memadatkan massa yang jumlahnya besar dari campuran serbuk dan setelah itu memecahkannya dan menjadikan pecahan-pecahan ke dalam granul yang lebih kecil. Metode ini khususnya untuk bahan-bahan yang tidak dapat diolah dengan metode granulasi basah, karena kepekaannya terhadap uap air atau karena untuk mengeringkannya diperlukan temperatur yang dinaikkan (Ansel, 1989:269).

### 3. Kempa langsung

Metode ini digunakan untuk bahan yang mempunyai sifat mudah mengalir sebagaimana sifat kohesinya yang memungkinkan untuk langsung dikompresi dalam mesin tablet tanpa memerlukan granulasi basah atau kering (Ansel, 1989:271).

## 1.3. Evaluasi Tablet

### 1.3.1. Evaluasi Massa Kempa

Pemeriksaan ini bertujuan untuk melihat kualitas granul sebelum di kempa menjadi sediaan tablet yang terdiri dari:

#### 1. Kecepatan alir

Kecepatan alir diperlukan bila sejumlah granul dituangkan pada suatu alat kemudian dialirkan. Mudah atau tidaknya aliran granul dapat dipengaruhi oleh bentuk granul, bobot jenis, keadaan permukaan dan kelembabannya.

#### 2. Keseragaman bobot

Keseragaman bobot tablet pada pemeriksaan untuk evaluasi kecepatan alir terdiri dari dua pengujian yaitu:

a. Metode corong

Prinsip dari pengujian yaitu untuk menentukan jumlah granul yang mengalir melalui alat selama waktu tertentu, dengan menggunakan alat *flow tester*. Aliran granul baik jika waktu yang diperlukan untuk mengalirkan 100 g granul  $\leq 10$  detik (Ramadhan, 2013:17).

b. Metode sudut baring (istirahat)

Sudut istirahat merupakan sudut maksimum yang bisa didapat antara permukaan tegak bebas dari tumpukan serbuk dan dasar horizontal. Bila nilai sudut istirahat lebih kecil dari  $20^\circ$ , dan nilai sampai  $40^\circ$  menunjukkan potensi aliran yang baik. Namun, jika sudut yang terbentuk lebih besar dari  $50^\circ$  menandakan alirannya kurang baik (Lachman, 1989:140-142)

3. Kelembaban

Kelembaban dapat mempengaruhi sifat bahan-bahan pembentuk dan juga produk akhir. Kelembaban ini dapat bertindak sebagai pelumasan pada dinding cetakan, tetapi juga dapat menyebabkan bahan melekat pada permukaan *punch* dan sebagai media pertumbuhan jamur (Lachman, 1989:158). Prinsip dari pengujian kelembaban ini adalah pengujian kadar air dengan menggunakan *moisture analyzer* pada granul yang telah dikeringkan. Kadar air normal pada granul kering  $< 3\%$  (Depkes RI, 1995:4-6).

4. Bobot jenis/ kerapatan

Pengetapan meliputi BJ nyata, BJ mampat, BJ sejati, kadar pemampatan, perbandingan haussner, persen kompresibilitas (%K) menunjukkan penurunan volume sejumlah granul atau serbuk akibat hentakan dan getaran. Makin kecil indeks pengetapan maka semakin kecil sifat alir. Pengetapan menunjukkan penerapan volume sejumlah granul, serbuk akibat hentakan (*tap*) dan getaran (*vibrating*). Bertambahnya konsentrasi bahan pengikat maka indeks pengetapan yang dihasilkan semakin baik, karena bertambahnya kadar bahan pengikat dapat memperbesar kerapatannya sehingga indeks pengetapan juga semakin baik. Hal ini disebabkan karena proses pengikatan granul yang semakin meningkat seiring dengan peningkatan konsentrasi dari bahan pengikat, sehingga dimungkinkan bentuk granul yang semakin *sferis* dan jumlah *finer* yang semakin kecil. Hal ini mengakibatkan campuran granul dalam mengisi ruang antar partikel dapat memampatkan lebih besar saat terjadinya getaran volumenometer sehingga indeks pengetapan yang dihasilkan semakin baik. Granul memenuhi syarat jika kadar pengetapan  $\leq 20\%$  (Dirjen POM, 1995:4-6).

### 1.3.2. Evaluasi Tablet

Pemeriksaan ini memiliki tujuan untuk melihat kualitas tablet sebelum dipasarkan. Pengujian ini meliputi beberapa macam diantaranya:

1. Keseragaman bobot

Ditentukan berdasarkan pada besar kecilnya penyimpangan bobot tablet yang dihasilkan dibandingkan terhadap bobot rata-rata dari semua tablet

sesuai dengan persyaratan yang ditentukan dalam Farmakope Indonesia Edisi IV. Keseragaman bobot dipengaruhi oleh sifat alir campuran granul pada proses pengisian ruang kompresi. Granul yang mempunyai sifat alir yang baik akan mempunyai kemampuan yang seragam dalam mengisi ruang kompresi, sehingga variasi bobot tablet semakin kecil. Keseragaman bobot tablet juga bisa dipengaruhi oleh kondisi mesin tablet yang kurang baik antara lain tidak konstannya tekanan dan bagian pencetak tablet yang kurang lancar. Persyaratan keseragaman bobot atau keseragaman kandungan terletak antara 85-115% dari yang tertera pada etiket, dan simpangan baku  $\leq 6\%$  (Dirjen POM, 1995:4-6).

## 2. Friksibilitas dan friabilitas

Menunjukkan jumlah zat yang terserpih akibat proses gesekan. Kerapuhan tablet berpengaruh terhadap kekuatan tablet dalam menahan adanya guncangan mekanik. Alat yang digunakan ialah friabilator. Kerapuhan tablet dihubungkan dengan kekuatan fisik dari permukaan tablet. Uji kerapuhan tablet dapat dijadikan indikator bahwa tablet memiliki kekuatan mekanis yang cukup sehingga dapat sampai pada konsumen dalam keadaan baik. Friabilitas dinyatakan sebagai masa seluruh partikel yang dilepaskan dari tablet akibat adanya beban pengujian mekanis. Friabilitas dinyatakan dalam persen, yang mengacu kepada masa tablet awal sebelum pengujian (Voigt, 1995:223).

## 3. Kekerasan tablet

Kekerasan tablet menunjukkan ketahanan tablet terhadap berbagai guncangan mekanik pada saat pembuatan, pengepakan dan pengangkutan. Kekerasan tablet dipengaruhi oleh besarnya tekanan saat pengempaan, sifat alir granul, serta konsentrasi bahan pengikat harus sesuai agar dapat dihasilkan tablet dengan kekerasan yang memenuhi persyaratan. Semakin tinggi konsentrasi bahan pengikat maka kekerasan tablet akan semakin meningkat pula. Alat yang digunakan adalah *hardness tester*. Tablet harus cukup keras untuk tahan pecah pada waktu proses penanganan atau pembuatan, pengemasan dan transportasi, dalam bidang industri kekuatan tekanan minimum yang sesuai untuk tablet adalah 4 kg (Ansel, 1989:255).

#### 4. Uji waktu hancur

Waktu hancur yaitu waktu yang dibutuhkan tablet hancur menjadi partikel-partikel jika terlarut dalam suatu medium penguji. Kehancuran yang sempurna dapat memenuhi persyaratan yang baik untuk ketersediaan hayati bahan obat. Pengujian kehancuran menjadi kontribusi memastikan homogenitas preparat tablet. Pengujiannya dilakukan pada kondisi yang sedapat mungkin mendekati situasi fisiologis (Voigt, 1995:224-225).

### 1.4. Monografi Bahan Tambahan Tablet

#### 1.4.1. Avicel pH 102

Sinonim Microcrystalline Cellulose dengan rumus molekul  $C_6H_{10}O_5$ . Pemerian bahan serbuk kristal yang mengandung porous partikel, berwarna putih, tidak berwarna, tidak berasa. Kelarutan mudah larut dalam 5% w/v larutan sodium hidroksida, praktis tidak larut dalam air, larutan asam, dan pelarut organik.

Ukuran partikel 20 – 200  $\mu\text{m}$  pH 5 – 7.5. Titik leleh/ lebur 260-270°C. Inkompabilitas zat pengoksidasi yang kuat. Penyimpanan wadah tertutup rapat, tempat kering (Rowe., et al , 2009 ).

#### 1.4.2 Amprotab

Pemerian Amprotab berupa Serbuk sangat halus, putih, tidak berasa, tidak berbau. Kelarutan amprotab praktis tidak larut dalam air dingin dan dalam etanol. Amprotab berkhasiat sebagai zat tambahan dan sebagai penghancur. Stabilitas amprotab stabil dalam keadaan kering, tahan pemanasan dan terlindung dari kelembapan yang tinggi. Inkompatibilitas jika bercampur dengan air maka sifat penghancurnya akan berkurang. Wadah penyimpanan amprotab dalam wadah tertutup rapat (Depkes RI, 1995:107-108) (Rowe, .et.al., 2002:603).

#### 1.4.3 Talk

Talk dengan rumus kimia  $\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$ , pemerian Serbuk hablur sangat halus, putih atau putih kelabu. Berkilat, mudah melekat pada kulit dan bebas dari butiran. Memiliki kelarutan Praktis tidak larut dalam pelarut asam, basa, organik dan air. Stabilitas Stabil dengan pemanasan pada 160°C selama tidak kurang dari 1 jam. Wadah dan penyimpanan talk dalam wadah tertutup rapat (Depkes RI, 1995:771-772) (Rowe, .et.al., 2002:641-642).

#### 1.4.4 Magnesium stearat

Magnesium stearat dengan rumus molekul  $\text{C}_{36}\text{H}_{70}\text{MgO}_4$  (BM 591,25). Pemerian Serbuk halus, putih dan voluminous, bau lemah khas mudah melekat di kulit, bebas dari butiran. Titik leleh 117°-150°C. Kelarutan tidak larut dalam air, dalam etanol dan dalam eter sedikit larut dalam benzene panas dan etanol panas

95%. Magnesium stearat berkhasiat sebagai lubrikan. Wadah dan penyimpanannya dalam wadah tertutup baik (Depkes RI, 1995:515-516) (Rowe, .et.al., 2002:354).

