



FORMULASI GARAM REHIDRASI DALAM BENTUK GRANUL EFFERVESCENT

TINNY HAM ANTO
N111 06 035



No. Inventaris	
No. Klas.	

SKR F10
AMT
F

PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2010

**FORMULASI GARAM REHIDRASI DALAM BENTUK
GRANUL EFFERVESCENT**

SKRIPSI

**Untuk melengkapi tugas-tugas dan memenuhi
syarat-syarat untuk mencapai gelar sarjana**

**TINNY HAM ANTO
N111 06 035**

PUSAT PENELITIAN DAN PENGABDIAN KEPADA MASYARAKAT UNIVERSITAS HASANUDDIN	
Tgl. Terima	
Asal/Dari	
Bagian	
Uraian	
No. Inventaris	
No. Klas.	

**PROGRAM STUDI FARMASI
FAKULTAS FARMASI
UNIVERSITAS HASANUDDIN
MAKASSAR
2010**



**FORMULASI GARAM REHIDRASI DALAM BENTUK GRANUL
EFFERVESCENT**

TINNY HAM ANTO

N111 06 035

Disetujui oleh :

Pembimbing Utama,

Dra. Hj. Nursiah Hasyim, CES, Apt
NIP.19521001198103 2 002

Pembimbing Pertama,

Dra. Hj. Sartini, M.Si, Apt
NIP.19611111198703 2 001

Pembimbing Kedua,

Drs. Syaharuddin Kasim, M.Si, Apt
NIP.19630801199003 1 001

Pada tanggal 2010

ABSTRAK

Telah dilakukan penelitian tentang formulasi garam rehidrasi dalam bentuk granul effervescent. Tujuan penelitian ini adalah untuk memformulasi garam rehidrasi dalam bentuk granul effervescent dan membandingkan kestabilan fisik granul effervescent garam rehidrasi dengan kombinasi asam sitrat-tartrat (FI) dibandingkan dengan asam sitrat tunggal (FII) dengan metode granulasi basah. Dilakukan evaluasi granul, dimana didapatkan formula I dan II masing-masing memiliki kadar air 4,86% dan 5,61%; susut pengeringan 4,63% dan 5,31%; sudut istirahat $21,80^\circ$ dan $23,65^\circ$; kecepatan alir 5,84 g/detik dan 5,35 g/detik, porositas 80,65% dan 80,85%. Hasil penelitian menunjukkan bahwa garam rehidrasi dapat dibuat dalam bentuk granul effervescent dan tidak ada perbedaan kestabilan fisik granul effervescent garam rehidrasi yang dihasilkan dengan kombinasi asam sitrat-tartrat dan yang menggunakan asam sitrat tunggal.

ABSTRACT

The research about formulation of rehydration salt into effervescent granule had been done. The research was aimed to formulate rehydration salt in effervescent granule and to compare physical stability effervescent granule with combine citric-tartaric acid (FI) and granule with just contain citric acid (FII) using wet granulation method. Evaluation of granule formula I and II each had moisture content was 4,86% and 5,61%; loss on drying was 4,63% and 5,31%, the angle of repose was $21,80^{\circ}$ and $23,65^{\circ}$; rate of flow was 5,84 g/sec and 5,35 g/sec; porosity was 80,65% and 80,85%. The result of research showed that rehydration salt could be formulated into effervescent granule and there is no physical stability difference between granule that contain combine citric-tartaric acid and granule that just contain citric acid.



UCAPAN TERIMA KASIH

Puji dan syukur penulis panjatkan kepada Tuhan Yang Maha Kuasa atas segala berkat dan tuntunan-Nya sehingga terwujud harapan untuk menyelesaikan skripsi ini sebagai salah satu persyaratan untuk memperoleh gelar kesarjanaan pada Fakultas Farmasi Universitas Hasanuddin.

Sungguh disadari bahwa dalam penyusunan skripsi ini melalui proses yang panjang serta penuh dengan perjuangan, namun daya upaya penulis tidak akan terwujud tanpa bantuan dan dukungan dari berbagai pihak. Pada kesempatan ini penulis menyampaikan terima kasih sebesar-besarnya dan penghargaan yang setinggi-tingginya kepada Ibu Dra. Hj. Nursiah Hasyim, CES, Apt selaku pembimbing utama, Ibu Dra. Hj. Sartini, MSi, Apt selaku pembimbing pertama, Bapak Drs. Syaharuddin Kasim, MSi, Apt selaku pembimbing kedua atas ketulusan dan kesabaran dalam memberikan bimbingan, petunjuk, arahan, serta sumbangan pemikiran dan tenaga, hingga penulis dapat menyelesaikan skripsi ini. Terima kasih pula penulis sampaikan kepada Bapak Prof. DR. H. Tadjuddin Naid, MSc., Apt atas segala perhatian dan nasehatnya selaku orang tua wali selama perkuliahan.

Ucapan terima kasih juga penulis sampaikan kepada Dekan Fakultas Farmasi, Bapak dan Ibu Dosen di Fakultas Farmasi, serta seluruh staf dan karyawan Fakultas Farmasi, Universitas Hasanuddin.

Akhirnya semua ini tiada artinya tanpa dukungan moril dari kedua orang kedua orang tua tercinta Ham Anto dan Sofia Pitoyo; kakak terkasih Yulia Hamanto dan Sayaka; adik tersayang Ines Ham Anto, Dela Hamanto,

Shiela H.; serta Rahmat Saputra atas segala doa, perhatian dan dukungan yang tidak pernah putus.

Terkhusus lagi untuk teman-teman seperjuangan saya, Andi Dian Permana yang selalu memberi semangat, Kakak Andi Arjuna yang selalu menjadi teladan saya dan teman-teman yang selalu mendukung Arie Arizandi, Ayu Ashari A.T., Andi Ima Suryani, Dwi Yustini Y., Fitriana Nur Husain, Khairiyah, Nur Fadilah Bakrie, Septian Suryo, Ritna, Sherling dan teman-teman lainnya angkatan 2006 yang tidak dapat dituliskan satu persatu yang selalu membantu dalam penyusunan skripsi ini.

Akhirnya semoga skripsi ini dapat bermanfaat bagi pengembangan ilmu pengetahuan. Amin.

Makassar, 2010

Tinny Ham Anto

DAFTAR ISI

	Halaman
ABSTRAK	iv
ABSTRACT	v
UCAPAN TERIMA KASIH	vi
DAFTAR ISI	viii
DAFTAR TABEL	x
DAFTAR LAMPIRAN	xi
DAFTAR GAMBAR	xii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
BAB II TINJAUAN PUSTAKA	3
II.1 Uraian Umum Garam Rehidrasi	3
II.2. Uraian Umum Granul Effervescent	5
II.3 Metode Granulasi	11
II.4 Uraian Bahan	12
II.4.1 Natrium Klorida	12
II.4.2 Kalium Klorida.....	13
II.4.3 Asam sitrat.....	13
II.4.4 Asam tartrat	14
II.4.5 Natrium bikarbonat	14
II.4.6 Natrium Benzoat	15
II.4.7 Polivinilpirolidon	15
II.4.8 Glukosa	16

BAB III PELAKSANAAN PENELITIAN	17
III.1 Alat dan Bahan	17
III.2 Metode Kerja	17
III.2.1 Penyiapan Alat	17
III.2.2 Rancangan Formula.....	17
III.2.3 Pembuatan Larutan Pengikat polivinilpirolidon untuk 20 Sachet Granul.....	18
III.2.4 Pengenceran Tartrazin.....	18
III.2.5 Pembuatan Granul Effervescent Garam Rehidrasi.....	18
III.3 Evaluasi Granul.....	19
BAB IV HASIL DAN PEMBAHASAN.....	23
IV.1 Hasil Penelitian	23
IV.2 Pembahasan	23
BAB V KESIMPULAN DAN SARAN	27
V.1 Kesimpulan	27
V.2 Saran	27
DAFTAR PUSTAKA	28
Lampiran.....	30

DAFTAR TABEL

Tabel	Halaman
1. Rancangan Formula Granul Effervescent Garam Rehidrasi	17
2. Hasil Evaluasi Granul Efervescent Garam Rehidrasi	23
3. Hasil Pengamatan Evaluasi Granul Efervescent Garam Rehidrasi	32



DAFTAR LAMPIRAN

Lampiran	Halaman
1. Skema Kerja Pembuatan Granul Effervescent Garam Rehidrasi.	30
2. Hasil Perhitungan Asam Sitrat, Asam tartrat dan Natrium Bikarbonat.....	34
3. Hasil Perhitungan Miliequivalen Granul Effervescent Garam Rehidrasi.....	37
4. Hasil Perhitungan Evaluasi Granul.....	42
5. Pengenceran Tartrazin.....	46

DAFTAR GAMBAR

Gambar	Halaman
1. Granul Effervescent Garam Rehidrasi dengan Kombinasi Asam Sitrat dan Asam Tartrat	47
2. Granul effervescent garam rehidrasi dengan asam sitrat tunggal	47
3. Lemari pengering granul	48

BAB I

PENDAHULUAN

Setiap tahun, lebih kurang 5 juta anak meninggal akibat diare, dan 65% diantaranya karena dehidrasi, yang terjadi terutama di negara-negara dengan hawa panas dan di negara-negara berkembang dengan standar hidup yang rendah. Saat diare, tubuh kehilangan banyak air dengan garam-garamnya, terutama natrium dan kalium. Hal ini menyebabkan tubuh kekeringan (dehidrasi), kekurangan kalium (hipokalemia) dan adakalanya asidosis (darah menjadi asam) yang tidak jarang berakhir pada shock dan kematian (1,2,3).

Salah satu sediaan yang dianjurkan untuk mengganti cairan tubuh yang hilang bersama tinja akibat diare adalah garam rehidrasi seperti oralit. Oralit mengandung sodium klorida, trisodium sitrat, kalium klorida, dan glukosa dimana sediaan yang terdapat di pasaran dalam bentuk serbuk yang dilarutkan dengan cara diaduk hingga homogen (4,5).

Saat ini terdapat kecenderungan konsumen untuk mengkonsumsi produk yang cepat dan mudah disiapkan. Oleh karena itu perlu dikembangkan produk yang dapat memudahkan konsumen dalam penggunaannya. Salah satu jenis produk yang banyak digemari oleh masyarakat adalah produk-produk dalam bentuk effervescent (6).

Bentuk effervescent mempunyai banyak keuntungan dibandingkan bentuk sediaan farmasi lainnya. Keuntungannya antara lain bahan obat yang membutuhkan dosis yang besar dapat dibuat dalam bentuk

effervescent karena tablet effervescent dapat mengandung lebih dari 2000 miligram bahan aktif, dan untuk dosis yang lebih besar dapat dibuat dalam bentuk serbuk (dalam sachet), kemungkinan penyiapan larutan dalam waktu seketika, bahan yang tidak cukup stabil dalam bentuk larutan akan lebih stabil jika dibuat dalam bentuk effervescent, penggunaannya mudah dan dapat diberikan pada pasien yang sulit menelan seperti anak-anak, di samping itu bentuk effervescent mempunyai rasa yang menyenangkan karena gas karbon dioksida yang dihasilkan memberi rasa segar seperti halnya minuman kaleng berkarbonasi, dan dapat menutupi rasa garam atau rasa lain yang tidak diinginkan dari zat obat (6,7,8,9).

Permasalahan yang timbul dalam penelitian ini adalah apakah garam rehidrasi dapat dibuat dalam bentuk granul effervescent. Tujuan dari penelitian ini adalah untuk memformulasi garam rehidrasi dalam bentuk granul effervescent dan membandingkan kestabilan fisik granul effervescent garam rehidrasi dengan kombinasi asam sitrat-tartrat dengan granul yang hanya menggunakan asam sitrat tunggal.

BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

II.1. Uraian Umum Garam Rehidrasi

Tubuh manusia terdiri dari 60-70% air. Air dalam tubuh terdapat dalam dua kompartemen utama yakni cairan intraseluler (kira-kira 50% dari berat badan total) dan cairan ekstraseluler (kira-kira 20% dari berat badan total). Cairan ekstraseluler dibagi lagi menjadi plasma darah (kira-kira 5% dari berat badan total) dan cairan interstisial (sekitar 15% dari berat badan total) (20). Dalam cairan tubuh terdapat elektrolit seperti natrium, kalium, kalsium, magnesium, klorida, bikarbonat, fosfat, sulfat, dan asam organik. Jumlah rata-rata natrium yang dibutuhkan 130 sampai 250 miliequivalen dan kalium 75 sampai 100 miliequivalen sehari yang didapatkan dengan penambahan garam pada makanan. Secara normal, natrium, kalium, dan klorida diabsorpsi sempurna oleh saluran pencernaan (20).

Diare merupakan pengeluaran tinja berair berkali-kali yang tidak normal. Kasus ini banyak terjadi di negara-negara berkembang dengan standar hidup yang rendah, dimana dehidrasi akibat diare merupakan salah satu penyebab kematian bayi dan anak dibawah umur 5 tahun. Penyebab diare antara lain cemas, keracunan makanan yang terkontaminasi bakteri, infeksi virus, alergi terhadap makanan tertentu, peradangan usus, dan kekurangan gizi (1,21).

Pada saat diare, tubuh kehilangan banyak air dengan garam-garamnya dan absorpsi elektrolit melalui saluran pencernaan juga berkurang sehingga tubuh mengalami kekeringan (dehidrasi). Gejala pertama dari dehidrasi adalah perasaan haus, mulut dan bibir kering, kulit menjadi keriput (kehilangan kekenyalannya), berkurangnya air seni, dan menurunnya berat badan, juga keadaan gelisah (1).

Langkah awal yang diambil guna mengatasi dehidrasi yang dianjurkan oleh WHO adalah dengan minum larutan oral rehidrasi (ORS). Larutan ini tidak mengurangi durasi dan volume diare, tetapi hanya menggantikan cairan tubuh yang hilang, dimana larutan oral rehidrasi harus mengandung 4 bahan utama yaitu:

1. Elektrolit seperti NaCl dan KCl
2. Sumber bikarbonat untuk memperbaiki dan mencegah metabolik asidosis seperti natrium bikarbonat atau natrium sitrat
3. Air untuk menggantikan cairan tubuh yang hilang
4. Sumber karbohidrat untuk memaksimalkan absorpsi cairan dan elektrolit. Sumber karbohidrat yang digunakan seperti glukosa (1,18)

Larutan oral rehidrasi menurut BP 2005

Natrium klorida	3,5g
Kalium klorida	1,5g
Trisodium sitrat	2,9g
Glukosa anhidrat/ glukosa monohidrat	20g
Air	1L

Larutan oral rehidrasi menurut WHO/UNICEF

Natrium klorida	2,6g
Kalium klorida	1,5g
Trisodium sitrat	2,9g
Glukosa anhidrat/ glukosa monohidrat	13,5g
Air	1L (18)

II.2. Uraian Umum Granul Effervescent

Granul adalah gumpalan-gumpalan dari partikel-partikel yang lebih kecil. Umumnya berbentuk tidak merata dan menjadi seperti partikel tunggal yang lebih besar. Ukuran biasanya berkisar antara ayakan 4-12, walaupun demikian granul dari macam-macam ukuran lubang ayakan mungkin dapat dibuat tergantung pada tujuan pemakaian (8).

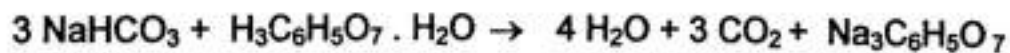
Granul garam effervescent merupakan granul atau serbuk kasar sampai kasar sekali dan mengandung unsur obat dalam campuran yang kering, biasanya terdiri dari natrium bikarbonat, asam sitrat, dan asam tartrat, bila ditambah dengan air, asam dan basanya bereaksi membebaskan karbon dioksida sehingga menghasilkan buih. Larutan dengan karbonat yang dihasilkan menutupi rasa garam atau rasa lain yang tidak diinginkan dari zat obat (8).

Garam effervescent biasanya diolah dari suatu kombinasi asam sitrat dan asam tartrat daripada hanya satu macam asam saja, karena penggunaan bahan asam tunggal saja akan menimbulkan kesukaran. Apabila asam tartrat sebagai asam tunggal, granul yang dihasilkan akan

mudah kehilangan kekuatannya dan akan menggumpal. Asam sitrat saja akan menghasilkan campuran lekat dan sukar menjadi granul (8).

Keuntungan bentuk effervescent adalah bahan obat yang membutuhkan dosis yang besar dapat dibuat dalam bentuk effervescent karena tablet effervescent dapat mengandung lebih dari 2000 miligram bahan aktif, dan untuk dosis yang lebih besar dapat dibuat dalam bentuk serbuk (dalam sachet), kemungkinan penyiapan larutan dalam waktu seketika, selain itu bahan yang tidak cukup stabil dalam bentuk larutan akan lebih stabil jika dibuat dalam bentuk effervescent, penggunaannya mudah dan dapat diberikan pada pasien yang sulit menelan seperti anak-anak, di samping itu bentuk effervescent mempunyai rasa yang menyenangkan karena gas karbon dioksida yang dihasilkan memberi rasa segar seperti halnya minuman kaleng berkarbonasi, dan dapat menutupi rasa garam atau rasa lain yang tidak diinginkan dari zat obat (6,7,8,9).

Effervescent mengeluarkan gelembung udara sebagai hasil dari reaksi kimia. Reaksi asam-basa antara natrium bikarbonat dan asam sitrat:



Reaksi dimulai dengan adanya air dan karena air merupakan salah satu produk yang dihasilkan dari reaksi, maka air akan mempercepat laju reaksi, dan sulit untuk menghentikan reaksi yang terjadi. Oleh karena itu kita harus meminimalkan kontak dengan air dalam seluruh proses pembuatan dan penyimpanan produk effervescent (7,10,12).



Kelarutan merupakan sifat bahan baku yang penting dalam sediaan effervescent. Jika komponen effervescent tidak larut, maka reaksi effervescent tidak akan terjadi, dan tablet tidak akan pecah secara sempurna. Di samping kelarutan, faktor yang tidak kalah penting adalah kecepatan kelarutan, karena zat yang terlarut lambat dapat merintangi disintegrasi tablet dan meninggalkan residu yang tidak diinginkan (10,19).

Proses produksi sediaan effervescent memerlukan kontrol lingkungan, karena kondisi lingkungan turut menentukan kualitas produk effervescent yang dihasilkan. Sejak 1930-an acuan yang digunakan adalah lingkungan dengan temperatur 21°C dan kelembapan ruangan atau $\text{RH} \leq 20\%$. Untuk mencegah masalah kelembaban udara temperatur yang disarankan yaitu 25°C dan $\text{RH} \leq 25\%$ (10).

Pada umumnya sediaan effervescent mengandung bahan aktif dan bahan tambahan. Bahan tambahan terdiri atas sumber asam, sumber karbon dioksida, lubrikan, pengisi, pengikat, pemanis, pewarna, pengaroma, surfaktan dan bahan anti-foaming (antibusa) (10,11).

a. 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 glutarat anhidrat, dan garam asam seperti natrium dihidrogen sitrat, disodium hidrogen sitrat, sodium acid phosphat. 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 penanganannya, disamping itu asam lain memiliki kekurangan antara lain:

- Asam fumarat, tidak higroskopis, namun memiliki kelarutan yang rendah dalam air
- Asam nikotinat memiliki kelarutan yang rendah dalam air
- Asam malic memiliki rasa yang lembut namun harganya mahal
- Asam anhidrat glutarat memiliki kelarutan yang baik dalam air dingin, namun karakteristik rasa asam glutarat masih dipertanyakan
- Garam asam seperti natrium dihidrogen sitrat, disodium hidrogen sitrat, sodium acid phosphat harganya mahal dan agak higroskopis (7,9,12).

b. Sumber karbon dioksida

Sumber karbon dioksida dari sediaan effervescent didapat dari garam-garam karbonat. Basa yang sering digunakan sebagai sumber karbon dioksida adalah natrium bikarbonat, natrium karbonat, kalium bikarbonat, kalium karbonat, natrium kalsium karbonat, dan sumber lain seperti natrium glisin karbonat. Natrium bikarbonat adalah sumber karbon dioksida yang paling sering digunakan dalam produk effervescent karena natrium bikarbonat tidak higroskopis, murah, dan lebih reaktif daripada bentuk karbonat (10,19).

c. Lubrikan

Lubrikan ideal untuk sediaan effervescent harus non-toksik dan tidak berasa serta larut air. Lubrikan yang lazim digunakan adalah lubrikan golongan logam stearat seperti magnesium stearat, tetapi magnesium stearat tidak larut dalam air sehingga kebanyakan formulator menggunakan lubrikan yang dapat larut dalam air seperti natrium benzoat, polietilenglikol, dan asam adipat. Akan tetapi Mg-stearat dengan konsentrasi sangat rendah masih dapat ditambahkan dalam formula effervescent (10,11).

d. Bahan pengisi (Diluent)

Bahan effervescent sendiri biasanya terdapat dalam jumlah yang besar sehingga dibutuhkan hanya sedikit atau tidak sama sekali bahan pengisi (10,11,12).

e. Bahan pengikat (Binder)

Pengikat ditambahkan dalam bentuk kering atau dilarutkan dalam pelarut yang sesuai dan selanjutnya ditambahkan dalam proses granulasi. Umumnya pengikat adalah polimer dan meningkatkan deformasi plastik formulasi. Penggunaan pengikat dalam formulasi effervescent umumnya akan mencegah disolusi cepat. Oleh sebab itu, kebanyakan tablet effervescent diformulasikan tanpa pengikat. Akan tetapi, granul effervescent dapat diformulasi dengan pengikat karena luas permukaan yang luas dibandingkan dengan tablet konvensional dan effervescent.

Contoh bahan pengikat untuk sediaan effervescent yaitu PVP, laktosa, sorbitol (9,10,11).

f. Bahan pemanis

Sukrosa dan pemanis alamiah lainnya seperti sorbitol dapat digunakan dalam produk effervescent, di samping pemanis artifisial. Penggunaan pemanis artifisial dibatasi regulasi atau undang-undang dan penggunaannya akan bervariasi antara satu negara dengan negara lainnya. Pemanis artifisial yang telah digunakan dalam sediaan effervescent adalah sakarin, garam natrium, kalsium dan aspartam. Dulu digunakan pemanis artifisial siklamat, tetapi sekarang penggunaannya dibatasi atau dilarang (10).

g. Pewarna

Pewarna yang digunakan harus larut air. Sebelum memilih pewarna perlu diperhatikan bahwa ada beberapa pewarna yang warnanya berubah dengan variasi pH (10,11).

h. Bahan pengaroma

Pengaroma yang digunakan sebaiknya berbentuk kering dan larut air (10,11).

i. Surfaktan

Surfaktan kadang-kadang digunakan untuk meningkatkan pembasahan dan kecepatan disolusi obat (10,11).

j. Zat antibusa

Untuk mengurangi kecenderungan pembentukan busa, yaitu tendensi obat melengket pada dinding gelas di atas permukaan air, digunakan anti-foam seperti polidimetilsiloksan (10,11).

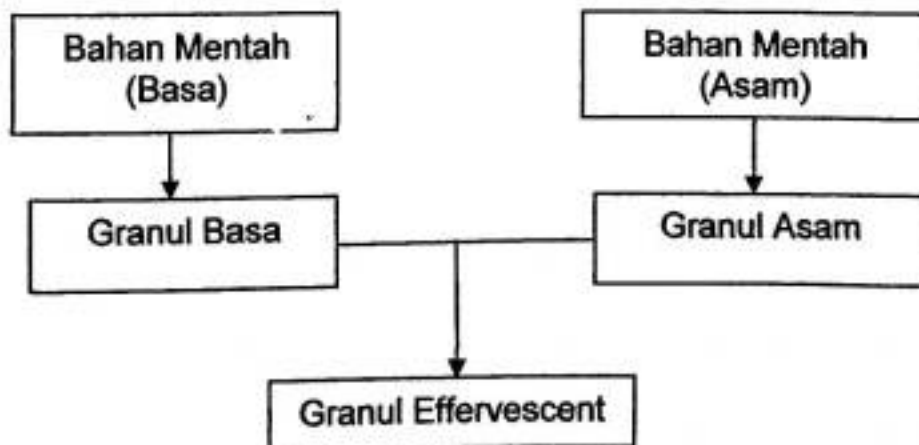
II.3 Metode Granulasi

Tablet dibuat dengan tiga cara yaitu :

1. Metode Granulasi Basah

Meskipun ada beberapa kekurangan, granulasi basah tetap menjadi metode yang paling dipilih untuk granulasi effervescent. Metode ini menghasilkan granul yang homogen, cocok untuk dikempa, dan menghasilkan tablet yang seragam bobot dan isinya (7).

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), isopropanol, atau pelarut lain. Bahan baku yang digunakan harus kering dan proses dilakukan pada kelembapan rendah (7,10,11)



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 pelubrikan, bahan penghancur dan pengempaan tablet. Granulasi secara slugging sesuai untuk bahan yang tidak dapat digranulasi secara basah (10,11,12).

3. Metode Kempa Langsung

Metode kempa langsung dilakukan dengan mengempa tablet langsung dari bahan serbuk tanpa mengubah sifat fisik dari bahan serbuk. Cetak langsung memerlukan pemilihan bahan tambahan secara hati-hati karena dibutuhkan bahan baku yang mengalir bebas, tidak teragregasi, dan campuran yang kompresibel (10,11).

II.4 Uraian Bahan

II.4.1 Natrium Klorida (16,18)

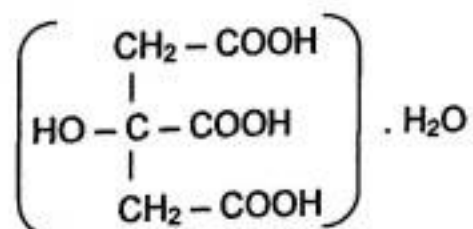
Natrium klorida merupakan hablur heksahedral tidak berwarna atau serbuk hablur putih, tidak berbau, rasa asin. Natrium klorida larut dalam 2,8 bagian air; dalam 2,7 bagian air mendidih dan digunakan sebagai sumber ion klorida dan ion natrium. Natrium klorida mempunyai rumus struktur NaCl dan berat molekulnya 58,44. Dosis natrium klorida untuk menggantikan cairan tubuh yang hilang sekitar 2,8 sampai 4,8 g (sekitar 40-80 mmol natrium) sehari, dosis dapat ditingkatkan hingga 12 g pada beberapa kasus bila dibutuhkan

II.4.2 Kalium Klorida (KCl) (16,18)

Kalium klorida merupakan hablur berbentuk kubus atau berbentuk prisma; tidak berwarna; rasa asin; mantap di udara. Kalium klorida larut dalam 3 bagian air dan digunakan sebagai sumber ion klorida dan kalium. Kalium klorida mempunyai rumus struktur KCl dan berat molekul 74,55. Tiap g kalium klorida mewakili sekitar 13,4 mmol kalium. Dosis kalium klorida untuk larutan oral rehidrasi pada anak-anak adalah 15-40 mEq/hari, dan pada dewasa 40-100mEq/hari dibagi dalam beberapa dosis.

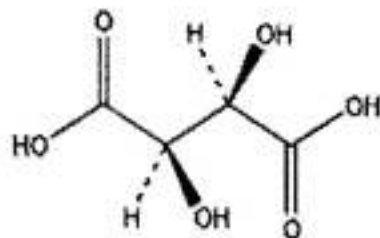
II.4.3 Asam Sitrat (10,17)

Tersedia dalam bentuk monohidrat dan anhidrat, dengan bermacam ukuran partikel, tidak berwarna, berupa kristal bening, putih, berbentuk serbuk granul sampai kristalin dengan rumus struktur $C_6H_8O_7 \cdot H_2O$ (monohidrat) dan mempunyai berat molekul 210.14. Tidak berbau dengan rasa asam yang kuat, sangat larut dalam air, mudah larut dalam etanol. 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.



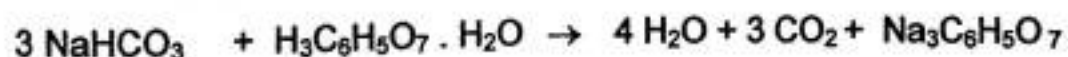
II.4.4 Asam Tartrat (10,17)

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. Perbandingan waktu pembentukan karbon dioksida dari asam sitrat anhidrat, asam askorbat dengan natrium bikarbonat dalam perbandingan yang sesuai dengan stoikiometri, mengindikasikan bahwa asam askorbat dan asam sitrat anhidrat menunjukkan perilaku yang sama, sedangkan asam tartrat membentuk karbon dioksida terbanyak, akan tetapi waktu disintegrasi lebih lama.



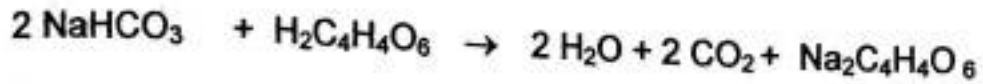
II.4.5 Natrium Bikarbonat (10,12,16)

Natrium bikarbonat tidak berbau, serbuk kristalin putih, tidak higroskopis, dengan rasa garam, larut dalam 11 bagian air, praktis tidak larut dalam etanol (95 %) P, digunakan sebagai sumber basa dalam sediaan effervescent dan menghasilkan 52% karbon dioksida. Natrium bicarbonat mempunyai rumus struktur $NaHCO_3$ dan berat molekul 84,01. Reaksi antara natrium bikarbonat dan asam sitrat serta natrium bikarbonat dan asam tartrat:



Na bikarbonat Asam sitrat

Na sitrat

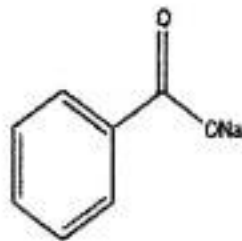


Na bikarbonat Asam tartrat

Na tartrat

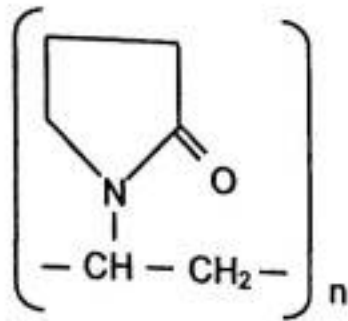
II.4.6 Natrium benzoat (16,17)

Natrium benzoat berupa butiran atau serbuk hablur, putih, tidak berbau atau hampir tidak berbau. Larut dalam 2 bagian air, dan dalam 90 bagian etanol (95%) P. Natrium benzoat mempunyai rumus struktur $\text{C}_7\text{H}_5\text{NaO}_2$ dan berat molekul 144.11, digunakan sebagai pengawet dalam berbagai sediaan farmasi. Konsentrasi natrium benzoate yang biasa digunakan dalam sediaan obat oral yaitu 0,02-0,5%.



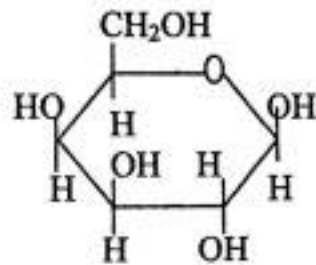
II.4.7 Polivinilpirolidon (10,16)

Polivinilpirolidon atau PVP dengan rumus kimia $(\text{C}_6\text{H}_9\text{NO})_n$ digunakan sebagai larutan pengikat dalam formulasi tablet. Bahan ini berupa serbuk higroskopis, putih hingga putih krem, tidak berbau atau hampir tidak berbau. PVP mudah larut dalam air, dalam etanol (95 %) P dan dalam kloroform P. Kelarutan tergantung dari bobot molekul rata-rata, praktis tidak larut dalam eter P. Karena sifat PVP yang mudah larut dalam pelarut lainnya selain air seperti etanol maka PVP efektif digunakan sebagai bahan pengikat pada tablet efervescent. Digunakan pada konsentrasi 0,5 – 5 %.



II.4.8 Glukosa (16,18)

Glukosa berupa hablur tidak berwarna, serbuk hablur atau butiran, tidak berbau, rasa manis. Mudah larut dalam air dan sangat mudah larut dalam air mendidih. Glukosa digunakan sebagai sumber kalori untuk memaksimalkan absorpsi cairan dan elektrolit.



BAB III

PELAKSANAAN PENELITIAN

II.1 Alat dan Bahan

Alat-alat yang digunakan adalah ayakan mesh no 14 dan no.16, batang pengaduk, cawan porselen, corong, gelas arloji, gelas ukur 100 mL, kertas perkamen, lemari pengering granul, mortir dan stamper, piknometer 50 mL, sendok tanduk, timbangan analitik (Sartorius),

Bahan-bahan yang digunakan adalah air suling, alkohol 95%, aluminium foil, asam sitrat, asam tartrat, glukosa, kalium klorida, laktosa, natrium benzoat, natrium bikarbonat, natrium klorida, parafin cair, polivinilpirolidon, tartrazin.

II.2 Metode Kerja

II.2.1 Penyiapan Alat

Alat-alat yang digunakan dicuci dengan detergen kemudian dibilas dengan air suling dan dikeringkan.

II.2.2 Rancangan Formula

Tabel 1. Rancangan Formula Granul Effervescent Garam Rehidrasi

Nama Bahan	Fungsi Bahan	Formula	
		I	II
Natrium Klorida (g)	Zat Aktif	0,52	0,52
Kalium Klorida (g)	Zat aktif	0,3	0,3
Natrium bikarbonat (g)	Sumber basa	1,45	1,45

Asam sitrat (g)	Sumber asam	0,472	1,209
Asam Tartrat (g)	Sumber asam	0,790	-
Polivinilpirolidon (mg)	Pengikat	58	58
Natrium Benzoat (mg)	Pengawet	5,8	5,8
Tartrazin (mg)	Pewarna	5,8	5,8
Glukosa (g)	Zat aktif	ad 5,8	ad 5,8

Keterangan :

- I : Formula granul menggunakan kombinasi asam sitrat dan asam tartrat
 II : Formula granul menggunakan asam sitrat

II.2.3 Pembuatan Larutan Pengikat polivinilpirolidon untuk 20 sachet granul

Larutan polivinilpirolidon dibuat dengan melarutkan polivinilpirolidon sebanyak 1160 mg dalam alkohol 95% sebanyak 5 mL.

II.2.4 Pengenceran Tartrazin

Tartrazin diencerkan untuk memperoleh bobot yang diinginkan, dimana untuk bagian basa diencerkan dengan natrium bikarbonat dan untuk bagian asam diencerkan dengan glukosa. Perhitungan pengenceran dapat dilihat pada lampiran 5.

II.2.5 Pembuatan Granul Effervescent Garam Rehidrasi

1. Asam sitrat, asam tartrat, glukosa, kalium klorida, natrium bikarbonat, natrium benzoat, natrium klorida, tartrazin ditimbang sesuai perhitungan untuk 20 sachet.

2. Asam sitrat, asam tartrat, tartrazin, dan glukosa digerus hingga homogen kemudian ditambahkan larutan pengikat polivinilpirolidon sedikit demi sedikit hingga terbentuk massa dan diayak dengan menggunakan ayakan no.14 lalu dikeringkan dalam lemari pengering granul dengan suhu 40°C . Selanjutnya hasil ayakan ini disebut komponen asam.
3. Natrium bikarbonat, natrium klorida, kalium klorida, natrium benzoat, dan tartrazin digerus hingga homogen kemudian ditambahkan sisa larutan pengikat polivinilpirolidon, dicampurkan hingga homogen diayak dengan menggunakan ayakan no.14 lalu dikeringkan dalam lemari pengering granul dengan suhu 40°C . Selanjutnya hasil ayakan ini disebut komponen basa.
4. Setelah kering, komponen asam dan komponen basa masing-masing diayak dengan ayakan no. 16.
5. Komponen asam dan komponen basa kemudian dicampur dan diaduk hingga homogen
6. Dilakukan uji evaluasi granul
7. Dibuat formula 2 seperti cara diatas, tetapi tanpa asam tartrat.

II.3 Evaluasi Granul

1. Uji Kadar Air dan Susut Pengeringan (14)

Kadar air dinyatakan sebagai "Moisture Content" (MC) dimana ditentukan dengan cara ditimbang granul basah dan granul yang telah kering menggunakan rumus :

$$\%MC = \frac{\text{Bobot granul basah} - \text{bobot granul kering}}{\text{Bobot granul kering}} \times 100\%$$

Susut saat pengeringan dinyatakan sebagai "Loss on Drying" yaitu suatu pernyataan kadar kelembaban berdasarkan berat basah yang dihitung menggunakan rumus :

$$\%LOD = \frac{\text{Bobot granul basah} - \text{bobot granul kering}}{\text{Bobot granul basah}} \times 100\%$$

Nilai susut pengeringan (LOD) dalam setiap campuran zat padat-cairan dapat bervariasi dari sedikit di atas 0% sampai sedikit di bawah 100%, tetapi nilai kadar air (MC) dapat berubah sedikit di atas 0% dan mendekati tidak terhingga. Jadi sedikit perubahan pada nilai LOD, dari 80% ke 83%, menunjukkan suatu peningkatan MC 88% atau kenaikan jumlah air yang harus diuapkan per pon produk kering sebesar 22%. Jadi persen MC merupakan nilai yang jauh lebih nyata daripada LOD dalam menentukan kapasitas beban pengering.

2. Uji Sudut istirahat (14)

Granul yang telah kering, ditimbang sebanyak 25 gram lalu dimasukkan ke dalam corong yang lubang bawahnya ditutup dengan alas yang memiliki permukaan rata. Kemudian tutup bawah corong dibuka sehingga sehingga granul dapat mengalir ke atas meja yang telah dilapisi kertas grafik. Selanjutnya diukur tinggi dan diameter timbunan granul yang terbentuk. Sudut istirahat dihitung dengan rumus :

$$\tan \alpha = \frac{2h}{d}$$

Dimana : α = sudut istirahat

h = Tinggi timbunan granul

d = Diameter timbunan granul

Nilai dari α jarang dibawah 20° dan nilai sampai 40° menunjukkan potensial aliran yang baik. Di atas 50° serbuk hanya mengalir dengan susah, itu pun jika mungkin.

3. Uji Kecepatan Alir (14)

Pengujian dilakukan seperti pada pengujian sudut istirahat. Waktu alir dari granul ditentukan pada saat granul mulai mengalir hingga granul berhenti mengalir dengan menggunakan "stopwatch". Kecepatan alir dihitung menggunakan rumus :

$$\text{Kecepatan alir} = \frac{\text{bobot granul}}{\text{waktu alir}}$$

4. Penetapan Kerapatan Sejati (14)

Pengujian kerapatan sejati dilakukan dengan cara ditimbang piknometer 50,0 mL yang kosong (a). Kemudian piknometer diisi dengan parafin cair dan ditimbang kembali (b).

$$\text{Kerapatan parafin cair} = \frac{b - a}{50}$$

Granul sebanyak 1 gram diisikan ke dalam piknometer 50,0 mL yang kosong kemudian ditimbang (c), lalu ditambahkan parafin cair ke dalamnya hingga penuh dan ditimbang kembali (d). Kerapatan sejati dihitung dengan rumus :

$$\text{Kerapatan sejati} = \frac{(c - a) \times \text{kerapatan parafin cair } 50}{(c + b) - (a + d)}$$

Penetapan bobot jenis digunakan hanya untuk cairan, dan kecuali dinyatakan lain, didasarkan pada perbandingan bobot zat di udara pada suhu 25° terhadap bobot air dengan volume dan suhu yang sama.

5. Uji Kerapatan Nyata, Kerapatan Mampat dan Porositas (15)

Granul ditimbang sebanyak 25 gram lalu dimasukkan ke dalam gelas ukur 100 mL dan dicatat volumenya (V_0). Setelah itu dilakukan pengetukan dengan alat dan dicatat volume ketukan ke-10, ke-50, dan ke-500, lalu dilakukan perhitungan dengan rumus :

$$\text{Kerapatan nyata} = \frac{\text{bobot granul}}{\text{volume granul}}$$

$$\text{Kerapatan mampat} = \frac{\text{bobot granul}}{\text{volume mampat}}$$

$$\text{Porositas} = \left[1 - \frac{\text{Kerapatan nyata}}{\text{kerapatan sejati}} \right] \times 100\%$$

Porositas menurun sebagaimana jika jumlah air yang digunakan untuk granulasi ditingkatkan. Perpanjangan waktu juga meningkatkan porositas tetapi efeknya tidak drastis seperti produk yang divariasikan pada jumlah air untuk granulasi

BAB IV

HASIL DAN PEMBAHASAN

IV.1 Hasil Penelitian

Tabel 2. Hasil Evaluasi Granul Effervescent Garam Rehidrasi

Hasil Evaluasi	Formula	
	I	II
Kadar Air (% MC)	4,86	5,61
Susut Pengerinan (% LOD)	4,63	5,31
Sudut Istirahat (°)	21,80	23,65
Kecepatan alir (g/detik)	5,84	5,35
Kerapatan sejati (g/mL)	2,532	2,465
Kerapatan nyata (g/mL)	0,417	0,403
Kerapatan mampat (g/mL)	0,490	0,472
Porositas (%)	80,65	80,85

Keterangan :

- I : Formula granul menggunakan kombinasi asam sitrat dan asam tartrat
- II : Formula granul menggunakan asam sitrat

IV.2 Pembahasan

Komposisi dari larutan oral rehidrasi menurut WHO dan UNICEF adalah natrium klorida 2,6g; kalium klorida 1,5g; natrium sitrat 2,9; dan glukosa 13,5g untuk 1 liter air (8). Pada penelitian ini digunakan natrium klorida 2,6g; kalium klorida 1,5g; natrium bikarbonat sebagai sumber karbon dioksida dan asam sitrat sebagai sumber asam akan beraksi dalam air membentuk natrium sitrat 13,5g, karbon dioksida dan air (7,8). Sisa natrium bikarbonat direaksikan kembali dengan asam tartrat

sehingga membentuk natrium tartrat, sedangkan pada formula II semua natrium bikarbonat akan bereaksi dengan asam sitrat membentuk natrium sitrat.

Pembuatan sediaan effervescent dapat dilakukan dengan tiga metode yaitu metode granulasi basah, granulasi kering, dan kempa langsung. Metode granulasi basah mempunyai beberapa keuntungan yaitu metode ini sederhana dan cepat, cocok untuk dikempa, selain itu granul yang dihasilkan juga lebih homogen (7,19). Pada penelitian ini digunakan metode granulasi basah, karena meskipun bahan aktif dari oralit berbentuk kristal yang dapat dibuat dengan metode kempa langsung, tetapi di samping bahan aktif tersebut terdapat bahan lain aliran dan kompresibilitasnya kurang baik.

Formula ini dibuat dengan granulasi basah terpisah (komponen asam dan komponen basah digranulasi terpisah) dengan menggunakan pengikat polivinilpirolidon. Ini dilakukan untuk mencegah terjadinya reaksi antara komponen asam dan basa pada waktu dicampur dalam keadaan basah (7).

Setelah granul dibuat dilakukan evaluasi granul. uji kadar air didasarkan pada bobot kering dari granul dengan persyaratan kadar dari kadar air adalah sebesar 0% sampai tak terhingga (14). Hasil yang diperoleh untuk formula I adalah 4,86% dan formula II adalah 5,61%. Dari hasil di atas, kedua granul di atas memenuhi persyaratan.



Uji susut pengeringan dinyatakan pada kadar kelembaban berdasarkan berat basah. Nilai susut pengeringan dapat bervariasi yaitu mulai dari 0% sampai 100% (14). Hasil yang diperoleh untuk formula I adalah 4,63% dan formula II adalah 5,31%. Dari hasil di atas, kedua granul memenuhi persyaratan.

Sudut istirahat digunakan untuk mengukur tahanan terhadap gerakan antar partikel dengan nilai $\alpha \leq 30^\circ$ akan menghasilkan granul tersebut bebas mengalir sedangkan $\alpha \geq 40^\circ$ akan menghasilkan granul dengan daya alir yang rendah (14). Hasil dari granul untuk formula I memiliki sudut istirahat $21,80^\circ$ dan formula II memiliki sudut istirahat $23,65^\circ$. Dari hasil di atas, kedua granul yang diperoleh memiliki daya alir yang bagus.

Kecepatan alir dari granul akan menghasilkan tablet yang seragam dalam proses pencetakan tablet. Hasil yang diperoleh untuk formula I adalah 5,84 g/detik dan formula II adalah 5,35 g/detik.

Uji kerapatan terhadap granul antara lain kerapatan sejati, kerapatan nyata dan kerapatan mampat. Kerapatan sejati merupakan bobot sampel dibagi dengan volume sampel tanpa ruang antar partikel dan ruang intra partikel. Hal ini disebabkan karena pada saat pengukuran ditambahkan cairan yang tidak melarutkan partikel tetapi hanya masuk ke dalam ruang antar dan intra partikel. Dari hasil uji diperoleh kerapatan sejati, nyata dan mampat untuk formula I adalah 2,532; 0,417 dan

0,490g/mL, sedangkan untuk formula II adalah 2,465; 0,403 dan 0,472g/mL.

Semakin besar nilai porositas maka semakin banyak rongga pada partikel tersebut sehingga akan semakin cepat pula waktu melarutnya. Dari hasil diperoleh bahwa formula I memiliki porositas sebesar 80,65% sedangkan formula II sebesar 80,85%. Dari hasil ini terlihat bahwa porositas dari formula II lebih besar dari formula I.

Garam effervescent biasanya diolah dari suatu kombinasi asam sitrat dan asam tartrat daripada hanya satu macam asam saja, karena penggunaan bahan asam tunggal saja akan menimbulkan kesukaran. Apabila asam tartrat sebagai asam tunggal, granul yang dihasilkan akan mudah kehilangan kekuatannya dan akan menggumpal. Asam sitrat saja akan menghasilkan campuran lekat dan sukar menjadi granul (8). Penelitian ini menggunakan variasi sumber asam, dimana formula I digunakan kombinasi asam tartrat dan asam sitrat sedangkan formula II digunakan asam sitrat sebagai sumber asam tunggal. Granul yang menggunakan kombinasi asam sitrat dan tartrat dan granul yang menggunakan asam sitrat tunggal, keduanya menghasilkan granul yang memenuhi syarat uji granul yang baik, tetapi dalam proses pembuatannya, granul yang menggunakan asam sitrat tunggal terdapat sedikit kesulitan dalam pengeringan granul.

BAB V

KESIMPULAN DAN SARAN

V.1 Kesimpulan

Berdasarkan hasil evaluasi yang telah dilakukan, dapat disimpulkan bahwa :

1. Garam rehidrasi dapat dibuat dalam bentuk granul effervescent
2. Tidak ada perbedaan kestabilan fisik granul effervescent garam rehidrasi yang dihasilkan dengan kombinasi asam sitrat dan tartrat dan yang menggunakan asam sitrat tunggal.

V.2 Saran

Disarankan agar dibuat granul effervescent garam rehidrasi dengan penambahan bahan penambah rasa dan dilakukan uji kesukaan (*Hedonic test*).

DAFTAR PUSTAKA

1. Tjay TH dan Kirana R. Obat-Obat Penting. Edisi VI. PT. Elex Media Komputindo Kelompok Kompas-Gramedia. Jakarta. 2007. hal 288-291.
2. Direktorat Bina Farmasi Komunitas dan klinik Ditjen Bina Kefarmasian dan Alat Kesehatan. *Pedoman Obat Bebas dan Bebas Terbatas*. Departemen Kesehatan. 2006. hal. 47. Available as pdf file.
3. Mycek MJ dkk. *Farmakologi Ulasan Bergambar*. Edisi II. Widya Medika. Jakarta. 1995. hal 248.
4. Kompedia Obat Bebas. *Saluran Cerna*. Edisi IV. Availabel as pdf file.
5. ISFI. *ISO Indonesia*. Volume 42 PT. ISFI Penerbit. Jakarta. 2007. hal 175.
6. Pulungan MH. *Membuat Effervescent Tanaman Obat*. Trubus Agrisarana. Surabaya. 2004. hal. 1,2.
7. Parikh DM. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. Taylor&Francis Group. London. 2005. hal 365,368.
8. Ansel HC. *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi*. Terjemahan oleh Farida Ibrahim. Universitas Indonesia Press. Jakarta. 1989. hal. 212, 215-216.
9. Lee RE. Effervescent tablet. Key Fact About A Unique, Effective Dosage Form. [monograph on the internet]. CSC Publishing. [accessed 15 Maret 2009]. Available from: <http://www.AmerilabTechnologies.com>
10. Agoes G. *Pengembangan Sediaan Farmasi*. Penerbit ITB. Bandung. 2006. hal. 251.
11. Swarbrick J. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*. Vol 5. Marcel Dekker, Inc. New York. 1988. hal 48.
12. Lieberman HA., Lachman L., Schwartz J.B. 1986. *Pharmaceutical Dosage Forms : Tablet*. Vol I. Second Edition. Marcel Dekker. Inc. new York. 285-328.

13. Jenkins GL., Francke, DE., Breght, EA., Sperandio, G.J. 1957. *Scoville's : The Art of Compounding*. Ninth Edition. Mc Graw Hill Book Company Inc. New York. hal. 94-95.
14. Lachman L, Lieberman HA, Kanig JL. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. Edisi Ketiga. Terjemahan Oleh Siti Suyatmi. Universitas Indonesia Pres. Jakarta. 1989. hal. 140-147, 715.
15. Parrot EL. *Pharmaceutical Technology*. Iowa city. College of Pharmacy. University of Iowa. 1971 hal 17.
16. Direktorat Jenderal Pengawasan Obat dan Makanan. *Farmakope Indonesia*. Edisi III. Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta. 1989. hal. 268, 329, 395, 403, 401, 424.
17. Rowe CR, Paul JS, Sian CO. *Pharmaceutical Excipient* 5th ed. Pharmaceutical Press and American Pharmacist Association. 2006. Available as EXE file.
18. Martindale RJ. *Martindale: The Complete Drug Reference*. The Pharmaceutical Press. London. 2007. Available as EXE file.
19. Andayana N. *Pembuatan Tablet*. Dunia Farmasi. 2009. Available as MHTML file.
20. Cantarow A. dan Max T. *Clinical Biochemistry* 6th edition. W.B. Saunders Company. 1962. Philadelphia. London.
21. Nuswantari D. *Kamus Saku Kedokteran Dorland edisi 25*. Penerbit Buku Kedokteran. EGC. Jakarta. 1998. hal 311