

Formulasi Tablet Hisap Ekstrak Teh Hijau berbasis Sorbitol Dengan Metode Granulasi Basah (Pengaruh Kadar Pengikat Methocel E-50 Terhadap Mutu Fisik Tablet)

Khoirotin Nisak¹, Bambang Widjaja², M. Agus Syamsur Rijal²

¹Departemen Farmasi Klinis, ²Departemen Farmasetika
Fakultas Farmasi Universitas Airlangga
e-mail : nisak33@yahoo.com

The objective of this study was to determine the effect of Methocel E-50 concentration as tablet binder on physical characteristics of Green Tea Extract Lozenges. The tablets were prepared by the wet granulation method using three different concentrations of Methocel E-50 0.5% (F2); 1% (F3); and 1.5% (F4). The granules were evaluated for flowability, angle of repose, and moisture content. A hydraulic press was used for tableting at 1 ton pressure. The diameter of the die was 13 mm. The tablets were subjected to hardness, friability, and dissolving time evaluation. The granules showed acceptable results on flow properties, angle of repose and moisture content. From statistical analysis it could be seen that there were significant differences among formulas for the dissolving time, but there were no significant differences among formulas for tablet hardness and friability. The dissolving time of green tea extract lozenges was significantly enhanced by increasing Methocel E-50 concentration. All formulas fulfilled the requirements of lozenges specification. This observation suggests that sorbitol based green tea extract lozenges could be formulated without the addition of binding agent.

Keyword : Green Tea Extract, Wet Granulation, Methocel E-50, Physical performance

PENDAHULUAN

Teh hijau (*Camelia sinensis*) merupakan salah satu tanaman yang banyak dikonsumsi dalam bentuk minuman, terutama di China dan Jepang bahkan di Indonesia. (Goldberg, 1994). Teh hijau dibuat dengan cara mengukus potongan daun segar dan membiarkan daun tersebut sampai mengering proses ini menyebabkan aktivitas antioksidan teh hijau lebih besar enam kali daripada teh hitam (Fleming, 2000). Tipe polifenol yang ditemukan lebih banyak pada teh hijau daripada teh hitam adalah (-)-epigallocatechin-3-gallate (EGCG), (-)-epigallocatechin (EGC), (-)-epicatechin-3-gallate (ECG), (-)-epicatechin (EC) dimana EGCG terdapat dalam jumlah yang paling besar dan merupakan polifenol teh yang paling banyak diteliti karena aktivitas antioksidannya yang tinggi (Henning *et al.*, 2004).

Tablet hisap merupakan bentuk sediaan padat berbentuk cakram yang mengandung bahan obat, dimaksudkan untuk secara perlahan-lahan melarut dalam rongga mulut untuk efek setempat (Ansel *et al.*, 1995), dan dimaksudkan untuk pengobatan lokal pada infeksi rongga mulut atau kerongkongan (Allen, 1998).

Pada penelitian kali ini dibuat tablet hisap dari ekstrak teh hijau dengan basis non gula dengan

metode granulasi basah. Sebagai pengisi atau basis non gula dipilih sorbitol yang juga berfungsi sebagai pemanis karena rasanya yang enak, menimbulkan sensasi dingin, dengan tingkat kemanisan 50-60% dari gula dan umum digunakan dalam formulasi *sugar-free* (Kibbe, 2000). Tablet hisap pada umumnya diformulasi dengan ukuran diameter yang cukup besar (>12,5 mm), berat tablet >700 mg, kekerasan yang tinggi (>15 kP) untuk melarut secara perlahan-lahan di rongga mulut, waktu melarutnya antara 5-10 menit. Tablet hisap yang dibuat secara kompresi diformulasi dengan jumlah pengikat yang lebih, tidak mengandung bahan disintegrasi dan dicetak lebih keras daripada tablet kompresi biasa sehingga akan terlarut dan tidak akan pecah di dalam rongga mulut (Parrot, 1971; Swarbrick and Boylan, 1994). Oleh karena itulah pemilihan pengikat merupakan hal yang penting untuk meningkatkan kekerasan dan waktu melarut tablet sehingga sesuai dengan persyaratan.

Penelitian ini bertujuan untuk menentukan pengaruh perbedaan kadar pengikat Methocel E-50 0,5, 1,0, dan 1,5% terhadap mutu fisik tablet hisap ekstrak teh hijau yang dibuat secara granulasi basah yang memenuhi persyaratan kekerasan >15 kP, kerapuhan <1% dan waktu melarut 5-10 menit.

BAHAN DAN METODE

Bahan. *Green Tea Dry Extract* 10 : 1 (Java Plant), Sorbitol LTS powder 50 M (PT Sorini Towa Berlian Corporindo), Cab-O-Sil, Avicel PH 101, Methocel E-50 (pharmaceutical grade), Magnesium Stearat (pharmaceutical grade).

Alat. Alat pencetak tablet (penekan hidraulik "Graseby Specac"), alat penguji kerapuhan tablet (Erweka Friabilator tipe TAP), alat penguji kekerasan tablet (Erweka Hardness Tester TB 220), alat penguji waktu hancur (Erweka disintegrator tipe ZT 501), alat penguji kandungan lengas granul (Ohaus MB 45), alat pengayak massa basah mesh 12, Oscilating granulator mesh

20, Spektrofotometer *Infra Red* (Perkin Elmer Spectrum One, detektor mid infra red).

Analisis Kualitatif Bahan Penelitian. Identifikasi Kualitatif sorbitol, avicel PH 101, cab-o-sil, Methocel E-50, dan magnesium stearate menggunakan spektrofotometer *infra red* menggunakan teknik pellet KBr dan hasilnya di bandingkan dengan literatur. Identifikasi organoleptis juga dilakukan terhadap warna, aroma, dan rasa bahan-bahan penelitian.

Tablet hisap ekstrak teh hijau dibuat dengan kadar 100 mg/tablet, bobot tablet dibuat 600 mg, dengan formula sebagai berikut :

Tabel IV.1 Rancangan Formula Tablet Hisap Ekstrak Teh Hijau

Bahan	F1	F2	F3	F4
Ekstrak teh hijau	100 mg	100 mg	100 mg	100 mg
Sorbitol	500 mg	500 mg	500 mg	500 mg
Cab-O-Sil	25 mg	25 mg	25 mg	25 mg
Avicel ph 101	50 mg	50 mg	50 mg	50 mg
Methocel E-50	-	3,41 mg	6,85 mg	10,47 mg
Mg Stearat	3,39 mg	3,39 mg	3,39 mg	3,39 mg
Total	678,39 mg	681,80 mg	685,24 mg	688,86 mg

Catatan :

F1 : formula tanpa Methocel E-50; F2 : formula dengan Methocel E-50 0,5% ;

F3 : formula dengan Methocel E-50 1% ; F4 : formula dengan Methocel E-50 1,5%

Pembuatan tablet diawali dengan pembuatan larutan pengikat. Selanjutnya mencampurkan serbuk ekstrak teh hijau dengan cab-o-sil secara homogen, kemudian menambahkan avicel. Dari campuran serbuk kemudian dibuat masa tablet. Massa tablet kemudian diayak dengan mesh no#12, dan dioven pada suhu 40° C, diperkecil ukuran partikelnya dengan *oscilating granulator* mesh #20 kemudian menambahkan magnesium stearat. Setelah itu melakukan evaluasi mutu fisik granul dan dikompresi dengan tekanan 1 ton, pada diameter punch 13 mm. Tablet yang sudah jadi diuji sifat mutu fisiknya antara lain kekerasan, kerapuhan, dan waktu melarut tablet.

Evaluasi Mutu Fisik Granul. Penentuan kandungan lengas granul dilakukan dengan menggunakan Ohaus MB 45 *moisture balance*, hasil dari kandungan lengas granul akan terbaca pada layar alat. Untuk mengukur sudut diam dilakukan dengan metode *fixed high cone* yaitu mengukur tinggi kerucut, dilakukan dengan mengukur tinggi serta jari-jari lingkaran bawah kerucut granul yang terbentuk setelah pengaliran

sudut diam didapatkan dari harga antitangens tinggi kerucut dibanding jari-jari kerucut (Aulton and Summers, 2002; Carstensen, 1997).

Evaluasi Karakteristik Mutu Fisik Tablet. Evaluasi kekerasan tablet dilakukan dengan mengambil 10 tablet untuk masing-masing formula. Menggunakan alat pengukur kekerasan Erweka TB 220. Syarat kekerasan tablet hisap adalah diatas 15 kP (Lieberman and Lachman, 1980). Evaluasi kerapuhan tablet dilakukan dengan mengambil 10 tablet untuk masing-masing formula, menggunakan Erweka Friabilator tipe TAP kemudian di putar pada kecepatan 25 rpm selama 4 menit dengan 3 replikasi untuk masing-masing formula (Lieberman *et al*, 1990). Evaluasi waktu melarut tablet dilakukan dengan menggunakan Erweka disintegrator tipe ZT 50. Lakukan 3 kali replikasi untuk tiap formula. Waktu yang dibutuhkan tablet hisap untuk terlarut 5-10 menit (Lieberman *et al*, 1990).

Analisis Statistik Data. Data masing-masing pemeriksaan mutu fisik yaitu kekerasan, kerapuhan dan waktu melarut tablet hisap ekstrak

teh hijau dari tiap-tiap formula diuji dengan *Analysis of Varian Completely Randomized Design* (Anova CRD) pada batas kepercayaan $\alpha=0,05$. Apabila F hitung lebih besar dari F tabel atau nilai p lebih kecil dari nilai yang ditentukan berarti minimal ada 2 formula yang berbeda. Selanjutnya untuk mengetahui formula mana saja yang berbeda dilakukan uji *Honestly Significant Different* (HSD) (Furqon, 2004).

HASIL DAN PEMBAHASAN

Untuk mengetahui pengaruh Methocel E-50 terhadap mutu fisik tablet hisap ekstrak teh hijau maka dibuat 4 formula yaitu formula 1 (F1) yang merupakan formula tanpa bahan pengikat atau kontrol (0%), dan formula 2 (F2), formula 3 (F3), serta formula 4 (F4) dengan kadar Methocel E-50 masing-masing 0,5%, 1%, dan 1,5%. Pada formula juga ditambahkan Cab-O-Sil dan Avicel PH 101 sebagai pengering.

Pada penentuan mutu fisik granul dilakukan dengan mengukur kandungan lengas granul, sifat alir dan sudut diam granul. Hasil dari pengukuran ini didapatkan harga kandungan lengas granul untuk masing-masing formula F1: (0,72±0,05)%; F2: (0,78±0,00)%; F3: (0,77±0,01)%; and F4: (0,75±0,01)%. Dari hasil diatas dapat dilihat bahwa seluruh granul telah memenuhi persyaratan kandungan lengas granul yaitu 0,75 - 2%

(Lieberman and Lachman, 1980). Granul yang dihasilkan mempunyai kandungan lengas yang cukup sehingga pada proses tabletasi didapatkan tablet yang tidak lengket pada dinding *punch* dan *die* dan dapat dilepaskan dengan mudah tanpa terjadi *capping* atau *sticking*.

Hasil pemeriksaan sifat alir granul yang dilakukan setelah penambahan Magnesium Stearat sebagai lubrikan didapatkan hasil untuk F1: (6,69±0,12) g/detik, F2: (7,51±0,08) g/detik, F3: (7,67±0,05) g/detik, dan F4: (8,13±0,09) g/detik. Dari hasil tersebut tidak ada formula yang memenuhi persyaratan yaitu 10 gram/detik (Carstensen, 1977). Hal ini dapat terjadi karena sifat bahan-bahannya yang higroskopis sehingga kemungkinan granul menyerap kelembaban udara sangat besar yang menyebabkan granul akan lengket satu sama lain dan lengket pada dinding corong.

Pemeriksaan sudut diam granul diperoleh hasil F1: (31,51±0,76)^o; F2: (25,70±0,73)^o; F3: (32,62±0,68)^o; dan F4: (29,75±0,26)^o. Besar sudut 25^o-30^o menunjukkan sifat alir granul yang baik, sedangkan besar sudut 30^o-40^o menunjukkan sifat alir granul yang cukup baik. Sifat alir granul dapat mempengaruhi keseragaman bobot tablet. Hasil dari sifat mutu fisik granul dapat dilihat pada tabel 2.

Tabel 2. Hasil Pemeriksaan Mutu Fisik Granul (n = 3)

Evaluasi	F1	F2	F3	F4
Sifat alir (g/s)	6,69 ± 0,12	7,51 ± 0,08	7,67 ± 0,05	8,13 ± 0,09
Sudut diam (°)	31,51 ± 0,76	25,70 ± 0,73	32,62 ± 0,68	29,75 ± 0,26
Kandungan lengas (%)	0,72 ± 0,05	0,78 ± 0,00	0,77 ± 0,01	0,75 ± 0,01

Tabel 3. Hasil pemeriksaan Mutu Fisik Tablet Pada Masing-masing Formula Tablet

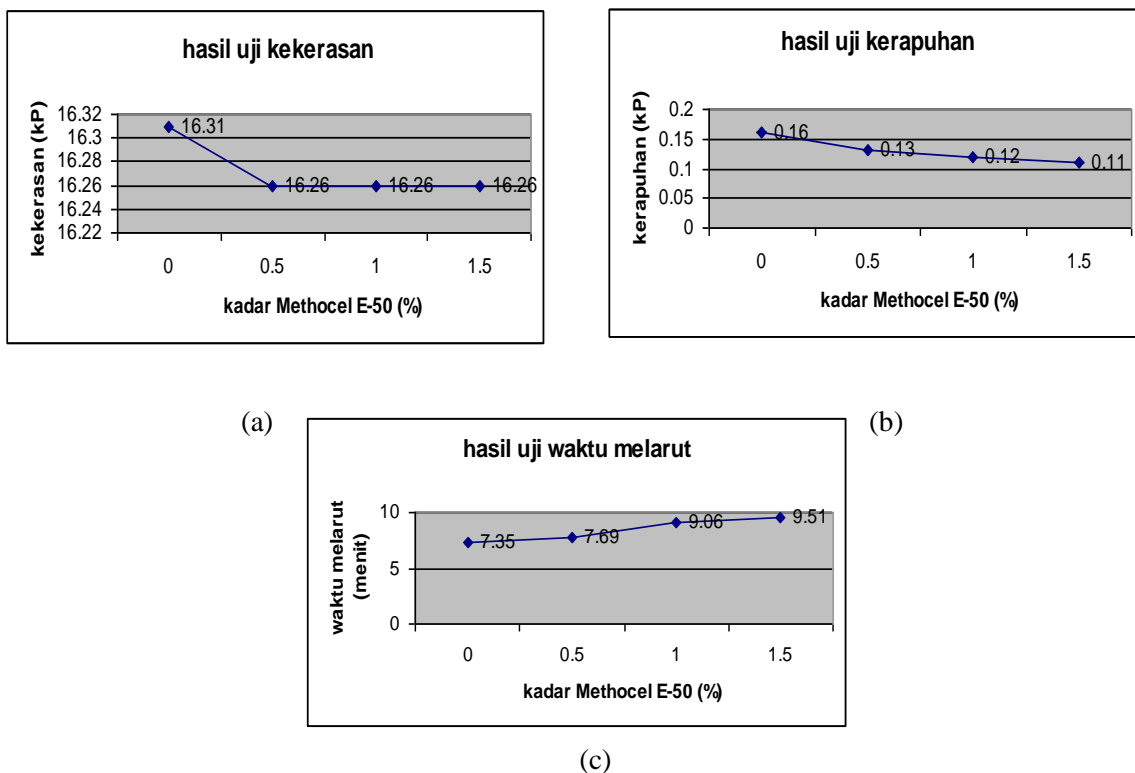
Mutu Fisik Tablet	F1(0%)	F2 (0,5%)	F3 (1,0%)	F4 (1,5%)
Kekerasan (kP)	16,31	16,26	16,26	16,26
Kerapuhan (%)	0,16	0,13	0,12	0,11
Waktu melarut (menit)	7,35	7,69	9,06	9,51

Selama proses granulasi basah, larutan pengikat yang ditambahkan akan berdistribusi seperti film disekitar dan diantara partikel. Ada 3 keadaan distribusi air diantara partikel yaitu keadaan pendular, funikular dan kapilar. Partikel akan digabungkan membentuk aglomerat oleh jembatan basah (*wet bridge*) yaitu pengikat yang

mengikat partikel dengan daya adhesi (antara pengikat dan partikel) maupun kohesi (antar pengikat). Hal tersebut merupakan tipe ikatan yang berperan dalam kekuatan granul dan tablet (Parikh, 1997). Jembatan basah ini hanya merupakan struktur sementara pada proses granulasi basah karena granul yang lembab

kemudian akan dikeringkan (Aulton and Summers, 2002). Hasil evaluasi mutu fisik tablet

dapat dilihat pada tabel dan gambar berikut ini.



Gambar 1. Grafik hasil evaluasi mutu fisik tablet versus kadar Methocel E-50. Gambar (a) Grafik kekerasan tablet (kP) Vs kadar Methocel E-50, gambar (b) Grafik kerapuhan tablet (%) Vs kadar Methocel E-50 concentration, dan gambar (c) Grafik waktu melarut tablet Vs kadar Methocel E-50

Pada uji kekerasan tablet dapat dilihat bahwa pada F1 kekerasannya (16,31±0,00) kP, sedangkan F2, F3, dan F4 mempunyai nilai yang sama yaitu (16,26±0,00) kP. Hasil tersebut menunjukkan tidak adanya perbedaan kekerasan tablet dengan peningkatan jumlah Methocel E-50. Pada formula kontrol juga memiliki kekerasan yang sama dengan formula lain karena Sorbitol juga dapat berfungsi sebagai pengikat pada proses granulasi basah yaitu sebanyak 2-20% larutan Sorbitol yang ditambahkan pada formula dengan konsentrasi 10-25% dan juga penambahan avicel dapat meningkatkan kompaktibilitas (Parikh, 1997). Namun demikian keempat formula telah memenuhi persyaratan mutu fisik tablet yaitu diatas 15 kP (Lieberman and Lachman, 1980). Hasil analisis data kekerasan tablet dengan ANOVA *oneway* pada rentang kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$) menyatakan tidak ada perbedaan antar formula.

Kerapuhan tablet berguna untuk memprediksi kemampuan tablet agar dapat bertahan terhadap

goncangan selama proses pembuatan, pengepakan, pengangkutan, sampai penggunaan oleh konsumen (Lieberman and Lachman, 1980). Hasil kerapuhan tablet untuk F1: (0,16±0,01)%; F2: (0,13±0,04)%; F3: (0,12±0,03)%; dan F4: (0,11±0,01)%. Dari pengolahan statistik dengan ANOVA *oneway* pada rentang kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$) didapatkan harga F hitung (1,953) lebih kecil dari F tabel (4,07) atau dapat juga dilihat dari nilai *p* (0,2) yang lebih besar dari α 0,05 sehingga dapat disimpulkan bahwa tidak ada perbedaan kerapuhan tablet untuk masing-masing formula.

Hasil dari waktu melarut tablet (gambar 1c) untuk F1: (7,35±0,14) menit; F2: (7,69±0,01) menit; F3: (9,06±0,07) menit; and F4: (9,51±0,15) menit. Hasilnya menunjukkan bahwa seluruh formula telah memenuhi persyaratan mutu fisik tablet yaitu wktu melarut tablet 5-10 menit (Lieberman *et al*, 1980). Waktu melarut tablet hisap semakin meningkat dengan meningkatnya konsentrasi Methocel E-50. Hal ini terjadi karena

selama proses granulasi basah dihasilkan matriks pengikat yang seperti spons yang dapat melekatkan partikel sehingga kekuatan granul dan kekuatan tablet meningkat dan memperlama melarutnya tablet (Parikh, 1997).

Hasil analisis statistik waktu melarut tablet dengan ANOVA *oneway* pada rentang kepercayaan 95% ($\alpha = 0,05$) diperoleh nilai F hitung (287,039) lebih besar daripada F tabel (4,07) dan nilai p yang lebih kecil dari α (0,05). Hal ini menunjukkan bahwa ada perbedaan bermakna pada waktu melarut antar formula. Selanjutnya untuk mengetahui formula mana saja yang berbeda dilakukan uji *Honestly Significant Different* (HSD). Dari HSD hitung dengan q pada $\alpha = 0,05$ dan derajat kebebasan 8 dan 4 diperoleh nilai 0,27. Nilai ini lebih kecil dari selisih harga rata-rata antar formula yang artinya peningkatan konsentrasi Methocel E-50 menyebabkan peningkatan waktu melarut tablet.

Kesimpulan. Tablet hisap ekstrak teh hijau berbasis sorbitol dengan pengikat Methocel E-50 dengan kadar 0%, 0,5%, 1%, dan 1,5% menghasilkan peningkatan waktu melarut tablet namun tidak pada kekerasan serta kerapuhan tablet. Secara keseluruhan hasil penelitian diatas telah memenuhi persyaratan mutu fisik tablet yaitu kekerasan >15 kP, kerapuhan <1%, dan waktu melarut 5-10 menit.

Acknowledgement

Ucapan terimakasih kepada Ir Sucipto Ajisaka, MBA. dari PT Sorini Towa Berlian Corporindo untuk sorbitol dalam penelitian ini. Laboratorium Farmasetika Fakultas Farmasi Universitas Airlangga atas fasilitas yang digunakan dalam penelitian ini.

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L.V.Jr., 1998. *The Art, Science and Technology of Pharmaceutical Compounding*, Washington DC: American Pharmaceutical Association.
- Ansel, H.C., N.G.Popovich, L.V. Allen,Jr.,1995. *Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery Systems*. 6th Edition, USA: Williams and Wilkins.
- Aulton, M.E., M. Summers, 2002. Granulation in: Aulton, M.E., *Pharmaceutics The Science of Dosage Form Design*. 2nd Editon, London: Hartcourt Publisher Limited.
- Burgay, D.E., and W.P. Findlay., 1999. *Pharmaceutical Excipient Characterization*

by IR, Raman and Spectroscopy, New York: Marcel Dekker Inc.

- Carstensen, J.T., 1977. *Pharmaceutics of Solids and Solid Dosage Form*, Canada: John Willey & Sons, Inc.
- Furqon, 2004. *Statistika Terapan untuk Penelitian*, Bandung: Alfabeta. Hlm 198.
- Fleming, T. (ed). 2000. *PDR For Herbal Medicine*, Montvale, New Jersey: Medical Economics Company Inc.
- Goldberg, I. (ed). 1994. *Functional Foods, Designer Foods, Pharma Foods, Nutraceuticals*, New York: Chapman&Hall, p.32-33
- Henning, S.M., Niu, Y., Lee, N.H., Thames, G.D., Minutti, R.R., Wang, H., Go, V.L.W., Herber, D. 2004, Bioavailability and antioxidant activity of tea flavanols after consumption of green tea, black tea, or a green tea extract supplement. *Am J Clin Nutr*.
- Kibbe, A.H., 2000. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Washington DC: American Pharmaceutical Association and Pharmaceutical Press.
- Lieberman, H.A., L. Lachman.1980. *Pharmaceutical Dossage Forms : Tablet*, Vol.1, New York: Marcel Dekker, Inc.
- Lieberman, H.A., L. Lachman, & J.B. Schwartz. 1990. *Pharmaceutical Dossage Forms, Tablet*. 2nd Edition. Vol.2, New York: Marcel Dekker Inc.
- Parikh, D.M., 1997. *Handbook of pharmaceutical granulation technology*. New York: Marcel Dekker Inc
- Parrot, E.L.,1971. *Pharmaceutical Technology, Fundamental Pharmaceutics*, 3rd Edition, Mineapolis USA: Burges Publishing Company.
- Swarbrick, J., J.C. Boylan.1994. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, vol 9, New York: Marcel Dekker Inc.