

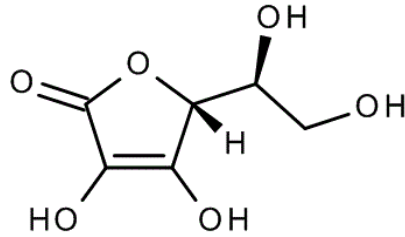
BAB II

TINJAUAN PUSTAKA

2.1 Tinjauan Tentang Vitamin C

Vitamin C dapat meningkatkan sistem imun dan berfungsi sebagai antioksidan yang dapat mencegah dan mengobati infeksi dan penyakit lain. Vitamin C dapat mengaktifkan neutrofil. Vitamin C juga dapat meningkatkan produksi limfosit, sel darah putih yang berperan dalam memproduksi antibodi. Vitamin C membantu melawan bakteri, virus, dan penyakit jamur. Vitamin C juga dapat menurunkan produksi histamin sehingga dapat menurunkan potensi alergi. Salah satu fungsi penting vitamin C adalah dalam pembentukan dan pemeliharaan kolagen, dengan bekerja sebagai koenzim yang merubah prolin dan lisin menjadi hidroksiprolin dan hidroksilisin yang penting bagi struktur kolagen. Vitamin C dapat menguatkan otot dan pembuluh darah. Beberapa studi menerangkan bahwa vitamin C juga dapat berperan dalam mengobati kanker (Buringer, 2005).

Penyakit kekurangan vitamin C yang klasik terjadi pada orang dewasa adalah skorbut. Penyakit ini ditandai dengan kelelahan abnormal, kelelahan otot, perdarahan, gigi menjadi goyah dan mudah tanggal dan mudah terkena penyakit infeksi (Mutschler, 1991). Berbagai gejala-gejala dari skorbut dihubungkan dengan jaringan yang dapat dijelaskan dengan peranan vitamin C dalam pembentukan kolagen. Sintesis kolagen tanpa vitamin C seperti pada skorbutakan menghasilkan pembuluh darah yang rapuh. Kelelahan dan kelemahan pada skorbut disebabkan oleh defisiensi L-karnitin. Vitamin C merupakan kofaktor untuk reaksi biosintesis karnitin (Anonim, 2006).



Gambar 2. 1 Struktur Kimia Vitamin C (Majidi and Hazim, 2016)

Vitamin C oleh adanya kelembapan akan mengalami proses oksidasi sehingga sifat bahan aktif obat akan berubah. Oleh karena itu, vitamin C tidak sesuai bila pembuatannya menggunakan metode granulasi sehingga metode tablet kempa langsung merupakan pilihan yang terbaik (Bolhuis and Chowhan, 1996).

2.2 Tinjauan Tentang Granul Effervescent

Granul effervescent merupakan produk granul atau serbuk kasar sampai kasar sekali yang mengandung unsur obat dalam campuran yang kering, biasanya terdiri dari natrium karbonat, asam karbonat dan asam tartrat (Wijayati et al., 2014). dimana granul effervescent memiliki keunggulan yaitu dapat memberikan sensasi yang menyegarkan, nyaman, mudah digunakan dan penyiapan larutan dengan dosis obat yang tepat dapat dilakukan dalam waktu seketika (Wijayati et al., 2014).

Granul effervescent merupakan campuran senyawa asam dan basa bila di tambahkan dengan air akan bereaksi membebaskan karbondioksida, sehingga menghasilkan buih (Egeten, 2016). Serbuk effervescent disukai karena mempunyai warna, bau dan rasa yang menarik. Serbuk effervescent memiliki keunggulan pada kemampuan untuk menghasilkan gas karbon dioksida yang memberikan rasa segar seperti pada air soda (Syamsul dan Supomo, 2014; Agoes, 2008).

Metode granulasi effervescent dapat dibedakan menjadi dua golongan atas dasar digunakan atau tidaknya cairan untuk melarutkan atau mengembangkan bahan pengikat granul, yaitu granulasi basah bila digunakan cairan pengikat, dan granulasi kering bila seluruh bahan dicampur dan dibuat granul dalam keadaan kering, Granul effervescent dibuat pada kondisi khusus kelembaban relatif 25% pada suhu 20-25°C (Anam et al., 2013). Bahan-bahan pembuatan granul effervescent antara lain Vitamin C, Asam sitrat, Natrium Bikarbonat, Sukrosa, Polivinilpirolidon (PVP) dan Aspartam.

2.3 Komponen Bahan

Secara umum, sediaan granul effervescent terdiri atas komponen bahan aktif dan bahan tambahan.

2.3.1 Bahan Aktif

Zat aktif merupakan bahan berkhasiat utama dalam komponen suatu sediaan. Zat aktif yang akan diformulasikan dalam bentuk sediaan granul mempunyai sifat stabil, kompatibel dengan semua eksipien, bentuk partikel sferis, ukuran dan distribusi ukuran partikelnya baik, dan mempunyai sifat organoleptis yang baik.

2.3.2 Sumber Asam

Sumber asam pada penelitian ini adalah asam sitrat. Asam sitrat sebagai sumber asam memiliki sifat hablur yang tidak berwarna atau serbuk putih, tidak berbau, rasa sangat asam. Memiliki kelarutan tinggi dalam air, mudah larut dalam etanol 95%, dan sukar larut dalam eter (Mohrle, 1989). Pada suhu 20°C kelarutannya 139 g/100ml (Anonim, 2009). Asam tartrat mengabsorpsi kelembaban secara tidak signifikan pada kelembaban relatif di atas 65%. Pada kelembaban relatif lebih dari 75% asam tartrat mengabsorpsi kelembaban secara signifikan (Lindberg dkk., 1992).

2.3.3 Sumber Karbonat

Natrium bikarbonat atau sodium bikarbonat pada penelitian ini digunakan sebagai sumber basa. Sodium bikarbonat adalah sumber karbon dioksida utama dalam sistem effervescent. Sodium bikarbonat biasa digunakan dalam formula effervescent dan dapat menghasilkan larutan yang jernih setelah tablet mengalami disintegrasi karena sifatnya yang larut sempurna dalam air (Mohrle, 1989). Pada suhu 20°C kelarutannya 8,7 g/100ml (Anonim, 2009). Pemerian: serbuk hablur, putih, stabil di udara kering, tetapi dalam udara lembab perlahan-lahan terurai. Larutan segar dalam air dingin, tanpa dikocok, bersifat basa terhadap lakmus. Kebasaan bertambah jika larutan didiamkan, digoyang kuat, atau dipanaskan. Kelarutan: larut dalam air, tidak larut dalam etanol (Anonim, 1995). Natrium bikarbonat bersifat tidak higroskopis dan pada temperatur ruangan mempunyai kandungan lembab kurang dari 1% (Lindberg dkk., 1992).

2.3.4 Bahan Pengikat

Bahan pengikat merupakan suatu bahan yang dapat mengikat bahan-bahan lain menjadi satu. Bahan pengikat diperlukan untuk membantu menghasilkan suatu granul (Lindberg dkk., 1992). Polivinil-pirolidon (PVP) merupakan bahan pengikat yang paling efektif untuk granul effervescent (Mohrle, 1989). Polivinil pirolidon mudah larut dalam air, dapat meningkatkan kelarutan bahan obat dalam air dan tidak meninggalkan residu. (Voigt, 1994). Penggunaan PVP sebagai pengikat pada konsentrasi 0,5%-5% (Parikh, 1997). PVP dapat digunakan untuk granulasi basah ataupun untuk granulasi kering (Lachman, Lieberman, Herbert dan Joseph, 1989).

2.3.5 Bahan Pengisi

Pada pembuatan sediaan obat dalam jumlah kecil, diperlukan bahan pengisi yang memungkinkan suatu formulasi, karena bahan pengisi ini menjamin granul mempunyai ukuran

dan massa yang dibutuhkan (Voigt, 1994). Sukrosa merupakan bahan pengisi yang paling banyak dipakai, umumnya dalam bentuk monohidrat, bersifat inert, stabil dan larut dalam air (Banker dan Anderson, 1986). Sukrosa adalah gula yang kita kenal sehari-hari, baik yang berasal dari tebu atau dari bit, sukrosa terdapat pula dalam tumbuhan, misalnya dalam buah nenas dan dalam wortel. Sukrosa merupakan oligosakarida. Pemerian: kristal putih, rasa manis, serbuk hablur atau mengalir bebas, tidak berbau. Kelarutan: mudah larut dalam air, sangat sukar larut dalam etanol, praktis larut dalam eter (Anonim, 1995).

2.3.6 Bahan Pemanis

Pemanis pada sediaan effervescent digunakan untuk memperbaiki rasa dan meningkatkan acceptability. Pada penelitian ini bahan pemanis yang digunakan adalah aspartam. Aspartam termasuk tiga pemanis yang paling banyak digunakan dalam industri makanan dan obat, selain sukrosa dan sakarin. Apartam merupakan pemanis yang dihasilkan dari sintesis kimia, sehingga para formulator harus mempertimbangkan lagi dalam menggunakan aspartam sebagai pemanis obat. Meskipun demikian penggunaannya masih bisa tetap dianjurkan namun dengan sangat dibatasi (Lachman dkk., 1989).

2.3.7 Bahan Tambahan Lain

Bahan tambahan lain meliputi bahan obat serta bahan pewarna. Bahan pemberi rasa dan pewarna biasanya digunakan untuk memperbaiki penampilan dan rasa yang kurang menyenangkan sehingga membuat produk menjadi lebih menarik.

2.4 Metode Pembuatan

Dalam penelitian ini menggunakan metode granulasi basah meliputi pencampuran bahan-bahan kering dengan granulating fluid untuk menghasilkan massa granul. Granulasi basah dapat

dilakukan dengan 3 cara, yaitu dengan pemanasan, dengan cairan nonreaktif, dan dengan cairan reaktif.

2.4.1 Dengan Pemanasan

Metode klasik dalam granulasi effervescent meliputi pelepasan air dari formulasi bahan hidrat pada temperatur rendah untuk membentuk massa granul. Bahan yang sering digunakan untuk metode ini adalah asam sitrat. Jika jumlah air yang ada dalam asam sitrat maksimal, maka persentase kandungan air dalam asam sitrat adalah 8,5% (Mohrle,1989).

2.4.2 Dengan Cairan Nonreatif

Granulating fluid secara perlahan-lahan ditambahkan ke dalam campuran komponen formula hingga granulating fluid tersebut terdistribusi merata. Bahan pengikat larut alkohol seperti PVP dilarutkan ke dalam granulating fluid kemudian ditambahkan ke dalam campuran komponen. Massa yang terbentuk dikeringkan dalam oven. Setelah granul kering, diayak untuk mendapatkan ukuran partikel yang diperlukan (Mohrle,1989).

2.4.3 Dengan Cairan Reaktif

Granulating fluid yang sering digunakan dalam metode ini adalah air. Proses ini susah dikendalikan saat massa granul yang terbentuk harus cepat dikeringkan untuk menghentikan reaksi effervescent yang terjadi. Bahan-bahan yang dipilih harus dengan cepat melepaskan air yang telah diserap. Setelah formulasi lengkap, granul langsung dapat dihasilkan (Mohrle,1989).

2.5 Praformulasi

Praformulasi adalah tahap awal yang dilakukan ketika membuat formula suatu obat. Praformulasi meliputi pengkajian tentang karakteristik atau sifat-sifat dari bahan obat dan bahan tambahan yang akan diformulasikan.

Tujuan praformulasi untuk mendapatkan sediaan farmasi yang stabil, berkhasiat, aman dan nyaman ketika digunakan. Dalam melakukan praformulasi ada beberapa hal yang perlu dipertimbangkan, seperti bentuk sediaan, bahan-bahan tambahan yang digunakan, kenyamanan sediaan saat digunakan, kestabilan dari sediaan obat dan tentunya khasiat dari sediaan farmasi yang di buat.

2.5.1 Karakteristik Bahan

2.5.1.1 Vitamin C

Hablur atau serbuk putih atau agak kuning. Oleh pengaruh cahaya lambat laun menjadi berwarna gelap. Dalam keadaan kering stabil di udara, dalam larutan cepat teroksidasi. Melebur pada suhu lebih kurang 190°C . Mudah larut air, agak sukar larut dalam etanol, tidak larut dalam kloroform, dalam eter dan dalam benzene (Anonim, 1995).

2.5.1.2 Asam Sitrat

Asam sitrat merupakan bahan alternatif yang mudah diperoleh dengan harga yang terjangkau. Asam Sitrat ($\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$) merupakan pelarut organik yang bersifat polar. Penggunaan pelarut aquades dan asam sitrat tidak berbeda secaranyata dengan menggunakan pelarut jenis alkohol. Hanya berdampak pada proses evaporasi yang lebih lama karena titik didihnya lebih tinggi daripada alkohol, etanol, maupun metanol. Asam Sitrat merupakan sumber asam yang digunakan sebagai bahan campuran pada industri makanan dan sediaan farmasi pada granul effervescent, di alam asam sitrat tersebar luas sebagai bahan penyusun rasa dari berbagai macam buah-buahan (sitrun, nenas, pear, dan lain-lain). Asam sitrat terdapat pada berbagai jenis buah dan sayuran, asam sitrat memiliki rumus kimia $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_7$ keasaman asam sitrat didapatkan dari tiga gugus karboksil COOH yang memiliki berat molekul 192 gr/mol, titik lebur 153°C dan titik didih yang tinggi

175°C agar tahan saat pemanasan, asam sitrat lebih dipilih sebagai sumber asam dalam effervescent selain karena mudah didapatkan, lebih murah, mudah dalam penyimpanan dan asam sitrat memiliki efek sinergis terhadap aktivitas antioksidan (Surya, 2015).

2.5.1.3 Natrium Bikarbonat

Natrium Bikarbonat merupakan merupakan garam yang berwujud kristal dan larut air yang bila bereaksi dengan sumber asam akan menghasilkan buih pada sediaan effervescent, penambahan natrium bikarbonat dalam sediaan effervescent dapat meningkatkan kadar total padatan terlarut dan dapat memperbaiki rasa. Natrium Bikarbonat memiliki fluiditas yang buruk dan Kompresibilitas yang rendah sehingga perlu bahan tambahan seperti PVP untuk memperbaiki kompresibilitas tanpa diubah menjadi natrium karbonat (Noerwahid, 2016). Natrium Bikarbonat dipilih sebagai senyawa karbondioksida dalam pembuatan effervescent karena harganya murah dan bersifat larut sempurna dalam air, bersifat non higroskopis dan tersedia secara komersial mulai dari bentuk bubuk sampai granular (Najmuddin, 2015).

2.5.1.4 Sukrosa

Sukrosa adalah gula yang kita kenal sehari-hari, baik yang berasal dari tebu atau dari bit, sukrosa terdapat pula dalam tumbuhan, misalnya dalam buah nanas dan dalam wortel. Sukrosa merupakan oligosakarida. Dengan hidrolisis sukrosa akan terpecah menjadi glukosa dan fruktosa. Sukrosa tidak mempunyai sifat dapat mereduksi ion-ion Cu^{++} atau Ag^+ . Sukrosa adalah sekelompok zat yang mengandung sepuluh unit monosakarida, sukrosa memiliki rumus kimia $\text{C}_{12}\text{H}_{22}\text{O}_{11}$, Sifat gula pasir (Sukrosa) yaitu apabila di cairkan, sukrosa dapat kembali membentuk kristal (Fitriyono,dkk. 2014)

2.5.1.5 Polivinilpirolidon (PVP)

Polivinilpirolidon adalah suatu polimer sintetik yang dapat digunakan sebagai perekat baik dalam larutan air maupun alkohol. Polivinilpirolidon telah digunakan secara luas sebagai bahan tambahan, terutama pada sediaan tablet oral dan *solution*. Jika dikonsumsi secara oral, PVP dianggap non toksis karena tidak diabsorpsi dari saluran pencernaan atau membran mukus (Setyarini, 2009). Penambahan PVP juga dapat memperbaiki ikatan antar partikel sehingga dapat mencegah timbulnya *finer* yang dapat menyebabkan sifat alir yang buruk (Rendy dan Hadisoewignyo, 1999 dalam Noerwahid, 2016). Polivinilpirolidon adalah produk larut yang dihasilkan oleh polimerisasi radikal dari 1-vinilpirolidon-2-on. PVP dihasilkan melalui proses pengeringan dengan metode *spray drying* atau *drum drying* sehingga dihasilkan bubuk putih kekuningan (Foltmann, 2008). Penggunaan PVP sebagai pengikat dapat digunakan dalam Konsentrasi 2-15% (Anwar, 2012).

2.5.1.6 Aspartam

$C_{14}H_{18}N_2O_5$ Aspartam dengan rumus kimia merupakan pemanis kuat pada minuman, makanan, vitamin, dan pada produk farmasetika termasuk tablet. Aspartam dapat memperbaiki rasa dan menutupi rasa obat yang tidak enak. Kekuatan aspartam 180-200 kali lebih manis dari pada sukrosa. Tidak seperti pemanis kuat lainnya, aspartam dimetabolisme di tubuh dan bergizi, yaitu 1 gram aspartam memberikan tenaga kira-kira 17 KJ (4 kkal). Aspartam stabil dalam keadaan kering. Stabilitas dalam cairan dapat meningkat dengan penambahan cyclodextrin atau EG. Menurut WHO, asupan harian yang diperbolehkan untuk aspartam adalah 40 mg/kgBB (Wang, 2006).

2.6 Tinjauan Tentang Uji Mutu Fisik Granul Effervescent

2.6.1 Uji Organoleptis

Dilihat secara langsung mulai dari bentuk, warna, bau, dan rasa dari granul yang dihasilkan. Bentuk, warna yang di hasilkan sedapat mungkin sama antara satu dengan yang lainnya.

2.6.2 Uji Ketinggian Busa

Untuk mengetahui adanya reaksi effevescing dengan cara dilarutkannya granul dengan air, reaksi munculnya gas CO_2 ini merupakan ciri khas sediaan effervescent uji karbonasi dilakukan untuk mengetahui tinggi gelembung yang terjadi.

2.6.3 Uji Homogenitas

Homogenitas sediaan granul ditunjukkan dengan tercampurnya bahan-bahan yang digunakan dalam formula granul yaitu dengan mengetahui semua zat tercampur homogen dengan melihat tercampurnya bahan secara merata yang di tandai dengan keseragaman warna pada granul.

2.6.4 Uji Waktu Alir

Waktu alir digunakan untuk mengetahui sifat alir granul yang baik, hal ini dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui apakah granul instan tersebut memenuhi persyaratan sehingga diharapkan akan menghasilkan granul yang baik.

2.6.5 Uji Waktu Larut

Pada uji waktu larut granul effervescent sifat fisik sediaan effervescent yang khas dan dengan melarutkan granul pada air akan menimbulkan reaksi asam dan basa yang kemudian akan menghasilkan CO_2 dan menyebabkan larutnya granul effervescent.

2.7 Kerangka Teori

Granul effervescent merupakan bentuk sediaan yang sekarang ini mulai digemari masyarakat, terlihat dari banyaknya produk minuman effervescent yang beredar di masyarakat. Sebagian besar granul effervescent yang beredar dipasaran menggunakan vitamin C atau asam askorbat sebagai zat aktif. Vitamin C dalam bentuk sediaan granul effervescent akan diabsorpsi dengan lebih baik dibandingkan sediaan tablet atau pil. Vitamin C merupakan salah satu jenis vitamin yang larut dalam air dan memiliki peranan penting dalam menangkal berbagai penyakit. Vitamin ini juga dikenal dengan nama kimia dari bentuk utamanya yaitu asam askorbat (Youngson, 2005). Vitamin C dapat meningkatkan daya tahan tubuh (Guyton, 2008). Daya tahan tubuh yang kuat akan membentengi tubuh dari masuknya kuman, oleh karena itu penting untuk menjaga daya tahan tubuh (Black & Hawks, 2005).

Pada pembuatan sediaan granul effervescent adalah hasil dari gabungan senyawa asam dan basa yang bila ditambahkan dengan air (H_2O) akan bereaksi melepaskan karbon dioksida (CO_2), sehingga efek ini yang akan menghasilkan buih pada sediaan. Larutan karbonat ini dapat menutupi rasa yang tidak diinginkan dari zat obat. Selain itu, sediaan granul effervescent dalam hal tertentu memiliki keuntungan dibanding bentuk sediaan lain. Keuntungan dari sediaan effervescent diantaranya adalah dikonsumsi lebih mudah, dan dapat diberikan kepada orang yang mengalami kesulitan menelan tablet atau kapsul.

Bahan baku dalam pembuatan granuleffervescentadalah sumber asam dan basa. Sumber asam yang sering digunakan adalah asam sitrat, sedangkan sumber basa yang sering dipakai adalah natrium bikarbonat. Asam sitrat adalah asam makanan yang paling umum digunakan. Disamping kelemahannya yang bersifat higroskopik, asam sitrat memiliki keunggulan yaitu mudah didapat, melimpah, relatif tidak mahal, sangat mudah larut, memiliki kekuatan asam yang tinggi. Natrium bikarbonat ($NaHCO_3$) merupakan sumber utama basa dalam sistem effervescent.

Keunggulannya adalah tidak higroskopis, larut sempurna dalam air, tidak mahal, banyak tersedia dipasaran dan dapat dimakan (Siregar, 2007).

Asam sitrat dan natrium bikarbonat memiliki sifat masing-masing yang apabila dicampurkan akan berpengaruh terhadap sifat fisis granul effervescent vitamin C yang dihasilkan, meliputi Organoleptis, Homogenitas, Waktu alir, Waktu larut dan Uji tinggi busa. Pentingnya uji tinggi busa dilakukan karena merupakan ciri khas sediaan effervescent untuk mengetahui tinggi gelembung yang terjadi. Oleh karena itu, perlu dilakukan penelitian tentang campuran asam sitrat dan natrium bikarbonat yang optimum sebagai sumber asam dalam pembuatan granul effervescent vitamin C.

2.8 Kerangka Konsep

