



TEKNOLOGI SEDIAAN **OBAT DALAM BENTUK**

SOLID





UNIVERSITAS
ISLAM
INDONESIA

Buku Ajar

TEKNOLOGI SEDIAAN OBAT DALAM BENTUK SOLID

Penulis:

Dr. Yandi Syukri, M.Si., Apt.

Penerbit:



UNIVERSITAS
ISLAM
INDONESIA

2018



UNIVERSITAS
ISLAM
INDONESIA

KATALOG DALAM TERBITAN (KDT)

Syukri, Yandi

Teknologi Sediaan Obat
dalam Bentuk Solid / Yandi Syukri.
--Yogyakarta: Universitas Islam
Indonesia, 2018.

xx + 252 hlm. ; 16 x 23 cm

ISBN 978-602-450-204-1

e-ISBN 978-602-450-205-8

©2018 Yandi Syukri

Hak cipta dilindungi Undang-Undang.

Dilarang memperbanyak atau memindahkan seluruh atau sebagian isi buku ini dalam bentuk apapun, baik secara elektronik ataupun mekanik termasuk memfotokopi, tanpa izin dari Penulis.

Buku Ajar

TEKNOLOGI SEDIAAN OBAT DALAM BENTUK SOLID

Penulis : Dr. Yandi Syukri, M.Si., Apt.

Layout & Cover : Rahmat Wahana

Cetakan I

Januari 2018 M / Jumadil Akhir 1439 H

Penerbit:



UNIVERSITAS
ISLAM
INDONESIA

Kampus Terpadu UII

Jl. Kaliurang Km 14,5 Yogyakarta 55584

Tel. (0274) 898 444 Ext. 2301; Fax. (0274) 898 444 psw 2091

<http://library.uii.ac.id>; e-mail: perpustakaan@uui.ac.id

PRAKATA

Teknologi Sediaan Obat dalam Bentuk Solid merupakan salah satu mata kuliah yang wajib diajarkan pada pendidikan tinggi kefarmasian. Ilmu ini berkembang cepat sekali seiring dengan perkembangan teknologi. Formulasi obat yang pada awalnya dikenal dengan penyiapan obat yang diresepkan oleh dokter di apotek telah berkembang dan diproduksi dengan skala besar di industri farmasi menggunakan peralatan yang modern dengan tujuan akhirnya berorientasi kepada penyediaan produk farmasi yang memenuhi standar keamanan (*safety*), kemanjuran (*efficacy*) dan berkualitas (*quality*). Secara umum tujuan dari penerbitan buku ini adalah agar mahasiswa memahami pengetahuan dan teknologi sediaan obat dalam bentuk solid untuk penghantaran senyawa terapeutik menuju reseptor yang meliputi konsep dasar dalam desain dan manufaktur sistem penghantaran obat.

Buku ini secara komprehensif akan menyajikan Teknologi Sediaan Obat dalam Bentuk Solid yang memfokuskan pada Sediaan Tablet, Tablet Salut dan Kapsul. Untuk menambah pengetahuan khususnya untuk menghasilkan sediaan tablet yang lebih inovatif dan diminati oleh pasien juga disajikan Formulasi Tablet Khusus seperti Formulasi dan Pembuatan Sediaan Tablet *Effervescent*, Tablet Hisap, Tablet Kunyah dan Tablet Bukal/Sublingual.

Sebelum melakukan Formulasi dan Pembuatan Sediaan Tablet ada 3 hal penting yang harus dikaji yaitu bagaimana efek yang diharapkan pada saat obat dikonsumsi, bagaimana sifat-sifat dari komponen penyusunnya dan bagaimana sifat-sifat dari obat tersebut setelah diformulasi bersama dengan bahan tambahan. Aspek inilah yang akan dibahas pada 3 bab awal yaitu Prinsip-prinsip dalam Desain Sediaan Obat yang akan membahas Aspek Biofarmasetika dan Pertimbangan Terapeutik dalam Desain Sediaan Obat. Berikutnya dibahas Serbuk dan Sifat-sifatnya. Obat pada umumnya disusun oleh komponen serbuk atau partikel yang masing-masing memiliki sifat yang berbeda. Untuk itu perlu diketahui sifat dari serbuk atau partikel tersebut yang akan berpengaruh pada saat dibuat menjadi sediaan tablet. Studi praformulasi merupakan tahapan awal yang dilakukan sebelum melakukan formulasi dan pembuatan sediaan

yang merupakan tahapan untuk mengetahui sifat fisikokimia dari zat aktif dan zat tambahan serta kemungkinan adanya interaksi antara zat aktif dan zat tambahan.

Formulasi, Proses Manufaktur dan Kontrol Kualitas Sediaan Tablet merupakan porsi yang paling banyak dibahas pada buku ini. Pada topik ini disajikan bahan tambahan dalam formulasi sediaan tablet, metode pembuatan sediaan tablet dan kontrol kualitas sediaan. Pada metode pembuatan tablet khususnya pada metode granulasi juga dibahas metode-metode baru yang dikembangkan di industri farmasi saat ini. Kontrol kualitas sediaan selain mengacu pada Farmakope Indonesia terbaru juga mengacu pada standar lainnya.

Untuk memperkaya pengetahuan pada sediaan tablet juga dibahas Teknologi dan Proses Penyalutan Sediaan Tablet yang meliputi proses penyalutan utama yang dilakukan di industri farmasi saat ini yaitu Penyalutan Lapis Tipis (*Film Coating*) dan Penyalutan Gula (*Sugar Coating*). Masing-masing teknik ini memiliki keuntungan untuk dipilih dikembangkan di industri farmasi.

Untuk melengkapi pembahasan pada sediaan obat padat, topik terakhir membahas Teknologi Sediaan dalam Bentuk Kapsul. Kapsul merupakan salah satu bentuk sediaan obat padat yang juga banyak beredar dipasaran saat ini. Dikenal ada 2 jenis yaitu kapsul cangkang keras (*hard shell capsule*) dan kapsul cangkang lunak (*soft shell capsule*). Untuk itu perlu dikaji formulasi dan kontrol kualitas pada masing-masing jenis kapsul tersebut.

Penulis menyadari bahwa masih ada kekurangan dalam penyusunan buku ini. Untuk itu diharapkan kritikan dan masukan yang membangun untuk penyempurnaan penulisan buku ini untuk edisi berikutnya. Semoga buku ini bermanfaat bagi pembaca dan dapat dijadikan buku ajar pada mahasiswa farmasi. Tak lupa penulis mengucapkan terima kasih pada semua pihak yang telah membantu menerbitkan buku ini.

Yogyakarta, Januari 2018

Penulis

DAFTAR ISI

PRAKATA	iii
DAFTAR ISI	v
DAFTAR TABEL	ix
DAFTAR GAMBAR	xi
BAB 1 PRINSIP-PRINSIP DALAM DESAIN SEDIAAN FARMASI	1
A. Pendahuluan	1
B. Alasan Pembuatan Obat menjadi Sediaan Farmasi.	3
C. Bagaimana Obat Bekerja sampai Menimbulkan Efek/Khasiat ?	5
D. Pertimbangan Farmasetik dan Formulasi	11
BAB 2 SIFAT-SIFAT SERBUK DAN EVALUASINYA	15
A. Pendahuluan	15
B. Sifat-sifat serbuk yang berpengaruh dalam formulasi sediaan padat	17
1. Kemampuan mengalir serbuk (<i>Powder Flowability</i>)	18
2. Kerapatan (<i>density</i>) serbuk	26
3. Pencampuran serbuk	32
4. Segregasi atau pemisahan	34
5. Pemilihan alat pencampur	35
6. Regulasi keseragaman campuran	36
7. Pemasatan (<i>compaction</i>)	37
BAB 3 STUDI PRAFORMULASI	43
A. Pendahuluan	43
B. Karakteristik Fisik	45
1. Organoleptik	45
2. Karakteristik Bulk	46
3. Analisis Kelarutan	53
4. Studi Stabilitas	56

C.	Karakteristik Kimia	58
1.	Hidrolisis	58
2.	Oksidasi	59
3.	Fotolisis	61
4.	Polimerisasi	62
5.	Rasemisasi	62
6.	Dekomposisi enzim	62
BAB 4 FORMULASI SEDIAAN TABLET		63
A.	Pendahuluan	63
B.	Zat Aktif dalam Sediaan Tablet	67
C.	Bahan Tambahan Tablet	68
1.	Pengisi tablet	69
2.	Pengikat dan adhesif tablet	72
3.	Disintegran (Penghancur)	74
4.	Lubrikan	77
5.	Glidan	80
6.	Eksipien lain yang digunakan dalam formulasi tablet	81
D.	Bahan Tambahan Untuk Tablet Kempa Langsung	83
1.	Pengisi – Pengikat untuk Tablet Cetak Langsung	83
2.	Disintegran untuk Tablet Cetak Langsung	86
3.	Lubrikan dan Glidan untuk Tablet Cetak Langsung	88
E.	Potensi Amilum Lokal sebagai Eksipien dalam Formulasi Sediaan Tablet	89
BAB 5 PROSES MANUFAKTUR SEDIAAN TABLET		93
A.	Pendahuluan	93
B.	Metode Pembuatan Tablet	95
1.	Metode cetak langsung	95
2.	Metode granulasi	105
C.	Peralatan yang Digunakan dalam Proses Granulasi Basah	122
1.	<i>Shear granulators</i>	122
2.	<i>High-speed mixer/granulators</i>	125
3.	Fluidized-bed granulators	133

D.	Peralatan untuk Granulasi Kering (Dry Granulator)	138
1.	Sluggers	139
2.	Roller compactors	139
BAB 6 KONTROL KUALITAS SEDIAAN TABLET DAN PERALATAN		
DALAM PROSES PENCETAKAN		143
A.	KONTROL KUALITAS SEDIAAN TABLET	143
1.	Penampilan secara umum	144
2.	Uji kekerasan dan kerapuhan (Hardness and Friability Test)	145
3.	Keseragaman Sediaan	148
4.	Uji waktu hancur (Disintegrasi)	153
5.	Uji disolusi	155
B.	Evaluasi Sifat Fisika dan Kimia Tablet dengan Bahan Tambahan Amilum Lokal	159
C.	Peralatan dalam Proses Pencetakan Tablet	160
1.	Mesin cetak single punch	163
2.	Mesin cetak rotary	164
3.	Mesin cetak tablet berlapis (ganda)	166
D.	Masalah Dalam Proses Pembuatan Tablet	169
1.	Capping dan Laminating	169
2.	Picking dan Sticking	172
3.	Mottling	173
4.	Variasi Bobot	173
BAB 7 FORMULASI TABLET KHUSUS		177
A.	Tablet Kunyah (CHEWABLE TABLETS)	177
B.	Tablet Effervescent	183
C.	Tablet Buka Atau Sub Lingual	192
D.	Lozenges (Tablet Hisap)	194
BAB 8 TABLET SALUT		195
A.	Pendahuluan	195
B.	Penyalutan Gula (Sugar Coating)	197

C. Penyalutan Lapis Tipis	206
1. Keuntungan penyalutan lapis tipis	207
2. Kerugian penyalutan lapis tipis	208
3. Komponen larutan penyalut	208
4. Material polimer untuk penyalutan	210
5. Proses Penyalutan	213
6. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kualitas Salut Lapis Tipis (Film Coating)	215
7. Komponen Utama yang Terlibat dalam Penyalutan Tablet	218
8. Proses penyalutan	220
9. Permasalahan dalam penyalutan lapis tipis	221
10. Permasalahan Formulasi Coating	222
11. Permasalahan dalam penyalutan lapis tipis	223
BAB 9 TEKNOLOGI SEDIAAN KAPSUL	227
A. Pendahuluan	227
B. Kapsul Cangkang Keras	229
Proses penyegelan (seal) dan penutupan	232
C. Kapsul Cangkang Lunak	239
DAFTAR PUSTAKA	245
GLOSARIUM	249
BIOGRAFI	251



Daftar Tabel

Tabel 2.1 Hubungan rasio Hausner dengan sifat alir serbuk (Aulton, 2002)	30
Tabel 2.2 Persentase <i>Carr's index</i> yang berhubungan dengan sifat material	31
Tabel 2.3 Sifat serbuk yang mempengaruhi formulasi	40
Tabel 2.4 Sifat-sifat serbuk yang mempengaruhi proses produksi	40
Tabel 3.1 Terminologi untuk menggambarkan sifat organoleptik serbuk farmasetis (Desu, Vaishnavi, Divya, & Lakshmi, 2015).	46
Tabel 4.1 Jenis dan fungsi eksipien dalam sediaan tablet	69
Tabel 4.2 Contoh dan sifat bahan pengikat yang umum digunakan dalam manufaktur tablet dengan granulasi basah	73
Tabel 4.3 Disintegrad yang digunakan dalam formulasi tablet	76
Tabel 4.4 Karakteristik fisikokimia amilum pisang kepok dan jagung dibandingkan dengan Amprotab (Syukri, 2009).	90
Tabel 4.5 Karakteristik fisikokimia amilum singkong dan ubi jalar dibandingkan dengan Amprotab (Syukri, 2009)	91
Tabel 5.1 Formula umum tablet kempa langsung	96
Tabel 5.2 Bahan pengisi yang sering digunakan dalam tablet kempa langsung	97
Tabel 5.3 Variabel alat, proses dan produk yang mempengaruhi fluidized-bed granulator.	135
Tabel 5.4 Keuntungan dan keterbatasan masing-masing metode pembuatan tablet	141
Tabel 6.1 Penggunaan uji keseragaman kandungan dan uji keragaman bobot untuk sediaan (sumber: Farmakope Indonesia edisi V, halaman 1527).	148
Tabel 6.2 Nilai penerimaan untuk keseragaman kandungan tablet (sumber: Farmakope Indonesia edisi V)	150
Tabel 6.3 Perhitungan keragaman bobot	153
Tabel 6.4 Tabel Penerimaan 1 Uji Disolusi Tablet Pelepasan Segera (sumber: Farmakope Indonesia V)	159

Tabel 6.5 Hasil pemeriksaan kualitas tablet dengan bahan pengikat amilum dari singkong	160
Tabel 6.6 Penyebab dan pengatasan masalah capping yang berhubungan dengan formulasi/granulasi (sumber: http://www.pharmainfo.net/tablet-ruling-dosage-form-years/problems-tablet-manufacture-and-related-remedies/tablet-capping)	170
Tabel 6.7 Penyebab dan pengatasan masalah capping yang berhubungan dengan mesin (sumber: http://www.pharmainfo.net/tablet-ruling-dosage-form-years/problems-tablet-manufacture-and-related-remedies/tablet-capping)	170
Tabel 6.8 Penyebab dan pengatasan masalah lamination yang berhubungan dengan formulasi/granulasi (sumber: http://www.pharmainfo.net/tablet-ruling-dosage-form-years/problems-tablet-manufacture-and-related-remedies/tablet-lamination)	171
Tabel 6.9 Penyebab dan pengatasan masalah lamination yang berhubungan dengan mesin cetak tablet (sumber: http://www.pharmainfo.net/tablet-ruling-dosage-form-years/problems-tablet-manufacture-and-related-remedies/tablet-lamination)	172
Tabel 7.1 Tingkat kemanisan relatif berbagai macam pemanis (Renu, Jalwal, & Singh, 2015).	181
Tabel 7.2 Kelompok perasa dalam berbagai jenis rasa (Renu et al., 2015).	181
Tabel 7.3 Contoh komposisi tablet effervescent (sumber: Swabrick, J (ed), 2007)	187
Tabel 8.1 Formulasi yang digunakan pada proses lamination subcoating (sumber: Cole, 2002)	201
Tabel 8.2 Formulasi suspensi subcoating (sumber: Cole, 2002)	201
Tabel 8.3 Perbedaan antara tablet salut lapis tipis dan salut gula	215
Tabel 9.1 Perbedaan kapsul gelatin keras dan lunak	228
Tabel 9.2 Ukuran dan kapasitas rata-rata cangkang kapsul gelatin keras	230
Tabel 9.3 Kapasitas keluaran (Output) dari beberapa mesin pengisian kapsul	235

Daftar Gambar

Gambar 1.1 Organ saluran cerna yang berperan pada pemberian obat melalui mulut (Anonim, 2014).	6
Gambar 1.2 Peristiwa disintegrasi dan disolusi pada lambung (Anonim, 2015a)	7
Gambar 1.3 Proses absorpsi obat menuju pembuluh darah (Anonim, 2015b).	7
Gambar 1.4 Proses metabolisme obat pada hati (Chotsiri, 2013)	8
Gambar 1.5 Interaksi obat dengan reseptor.	9
Gambar 1.6 Alat khusus untuk membantu menakar dosis pada obat yang diberikan secara oral pada anak-anak ("Cute baby gets medicine with a syringe in his mouth," n.d.)	12
Gambar 2.1 Pola aliran serbuk dalam hopper	19
Gambar 2.2 Mesin cetak tablet single punch Korsh EKO (Lab. Teknologi Farmasi UII)	22
Gambar 2.3 Gaya adhesi dan kohesi yang terjadi pada hopper	23
Gambar 2.4 Serbuk dengan sifat alir yang tidak baik (A) dan bentuk granul yang memiliki sifat alir yang baik (B).	24
Gambar 2.5 Alat uji sifat alir (powder flowability BEP2)(Anonim, n.d.)	25
Gambar 2.6 Ilustrasi volume yang mempengaruhi kerapatan partikel.	27
Gambar 2.7 Alat uji bobot jenis mampat (sumber: http://totallaboratoryservices.co.uk/products/svm-tapped-density-tester/).	28
Gambar 2.8 Kemungkinan kondisi yang terjadi dalam proses pencampuran	33
Gambar 2.9 Kondisi serbuk pada gaya kompaksi atau pencetakan tablet: (a) penataan serbuk pada lobang cetakan, (b) proses pencetakan yang membentuk gaya antar partikel serbuk dengan ikatan secara elastis sehingga dapat menimbulkan tablet yang dapat pecah kembali (brittle dan fracture), dan (c) ikatan antar partikel pada saat pencetakan tablet	

	dengan ikatan antar partikel yang mengalami deformasi plastik sehingga menghasilkan tablet yang kompak.	39
Gambar 3.1	Mikrograf SEM dari beberapa morfologi kristal.	49
Gambar 3.2	Perbandingan pola difraksi sinar X antara serbuk teofilin monohidrat, serbuk teofilin anhidrat dan tablet Theo-Dur (sumber: Namatame & Sato, 2013)	52
Gambar 5.1	Proses pembuatan tablet secara kempa langsung	98
Gambar 5.2	Quadro Comil. (A) Unit penggerak (kondisi terbungkus), ruang berbentuk kerucut dan zona pengumpulan serbuk. (B) Ruang berbentuk kerucut, ayakan dan impeller yang berputar (Jones, David S, 2008).	99
Gambar 5.3	Operasi Fitzmill (http://www.fitmill.com)	99
Gambar 5.4	Granulasi untuk mencegah segregasi	107
Gambar 5.5	Distribusi air antara partikel dari granula selama pembentukan dan pengeringan (Salman, 2007)	109
Gambar 5.6	Mekanisme pertumbuhan bola selama granulasi (Salman, 2007)	112
Gambar 5.7	Proses Pembuatan Tablet dengan Teknik Granulasi Basah	114
Gambar 5.8	Proses Pembuatan Tablet dengan Teknik Granulasi Kering Proses Slugging	119
Gambar 5.9	Skema proses extrusion/spheronization (sumber: Gibson, 2009)	120
Gambar 5.10	Tahapan proses extrusion spheronization (sumber: http://www.controlledreleasesociety.org/meetings/workshops/Documents/2015Workshops/MultiparticulatePresentations/Petraglia.pdf)	122
Gambar 5.11	Plateray mixer untuk pembuatan massa granula (sumber: Collette Planetary Mixer)	123
Gambar 5.12	Oscilating Granulator/Erweka-type laboratory oscillating granulator (sumber: Devay, 2013)	123
Gambar 5.13	Fluidized Bed Dryer (CHAMUNDA PHARMA MACHINERY PVT. LTD, sumber: http://cpmpl.tradeindia.com)	124
Gambar 5.14	Proses pengeringan dengan fluidized bed dryer (sumber: emtindia.net)	124

Gambar 5.15	High-speed mixer/granulator (sumber: Diosna P 250A)	126
Gambar 5.16	Collette–Gral granulator: mixing shafts dan bow	127
Gambar 5.17	(A) Foto dari suatu top-driven vertical high shear granulator (UltimaGral 150, Courtesy dari Niro Pharma Systems, disunting dari Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology) (B) Foto dari top-driven vertical high shear granulator (GMX 10 courtesy dari Vector Corporation, disunting dari Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology) (C) Foto dari top-driven vertical high shear granulator (GMA 1200 courtesy dari L. B. Bohle, disunting dari Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology) (D) Foto dari top-driven vertical high shear granulator (Courtesy dari Glatt Air Techniques, disunting dari Handbook of Pharmaceutical Granulation)	129
Gambar 5.18	(A) Tampak atas dari suatu bottom-driven impeller dengan suatu chopper horizontal (Courtesy dari Diosna, disunting dari Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology) (B) Tampak atas dari suatu a bottom-driven impeller dengan suatu chopper horizontal dalam mangkuk berbentuk kerucut. (Courtesy of Glatt Air Techniques, disunting dari Handbook of Pharmaceutical Granulation)	130
Gambar 5.19	Proses high-shear wet-granulation	131
Gambar 5.20	Fluidized-bed granulator (Sumber: Qiu, 2009)	134
Gambar 5.21	Fluidized-bed granulator skala lab. (Courtesy of Heinen, Germany, disunting dari Handbook of Pharmaceutical Granulation)	136
Gambar 5.22	Tabletop fluid bed processor (Courtesy of the Glatt Group sumber: Handbook of Pharmaceutical Granulation)	136
Gambar 5.23	Berbagai teknik penyemprotan bahan pengikat dari fluidized-bed granlator (A) dari bagian atas ke bawah dan (B) dari bagian bawah ke atas (sumber: http://www.cjtech.co.kr/Technical%20Process%20Fluid%20Bed%20Granulation.htm)	137

Gambar 5.24 Saturasi cairan. Jembatan cairan dari agglomerat di bawah (A) penambahan cairan bahan pengikat dan (B) densifikasi	138
Gambar 5.25 Seperangkat alat Roller compaction (A) model dari Alexaderwerk dan (B) jenis Hutt (Qiu, 2009)	139
Gambar 5.26 Sistem roller compaction	140
Gambar 6.1 Penampilan dari tablet (sumber http://www.drugs.com)	144
Gambar 6.2 Penandaan unik/khusus yang diukir (A) atau dicetak (B) pada permukaan tablet (sumber : http://www.drugs.com)	145
Gambar 6.3 Alat uji kekerasan dan proses uji kekerasan tablet (Vanguard YD 2) Laboratorium Farmasi UII)	146
Gambar 6.4 Friabilator dan proses uji friabilita tablet (Erweka TA 100)	147
Gambar 6.5 Desain alat uji waktu hancur	154
Gambar 6.6 Alat uji waktu hancur (Erweka ZT 502)	155
Gambar 6.7 Alat uji disolusi tablet (Erweka DT 708)	156
Gambar 6.8 Model alat uji disolusi jenis I (keranjang) dan jenis II (dayung)	158
Gambar 6.9 Punch dan dies (sumber: http://www.eliz.com/compression-tooling/)	161
Gambar 6.10 Pengisian granul/serbuk ke dalam die (sumber: David S, 2008)	162
Gambar 6.11 Gambaran diagram dari tahap kompresi dalam pembentukan tablet (sumber: David S, 2008).	162
Gambar 6.12 Gambaran diagram tahap akhir dalam pembentukan tablet (sumber: David S, 2008).	163
Gambar 6.13 Mesin cetak tablet single punch model DP30, China (Lab. Teknologi Farmasi UII)	164
Gambar 6.14 Diagram operasi mesin cetak tablet rotary (sumber: David S, 2008).	165
Gambar 6.15 Mesin cetak tablet high speed rotary (ZP-37D). Seperangkat alat mesin cetak tablet (A); punch; dan die (C). Mesin ini memiliki 37 station (perangkat punch dan die) yang mampu mencetak 60.000 sampai 170.000 tablet per jam. (sumber: http://pharmaceuticalmachinery.sell.everychina.com/p-101361967-high-speed-rotary-	

tablet-press-machine-tablet-compression- equipment-zp-37d.html)	166
Gambar 6.16 Proses pencetakan tablet bi-layer. Pengisian lapisan pertama (a); pemadatan (tamping) lapisan pertama (b); punch atas bergerak ke atas (c); pengisian lapisan kedua (d); pencetakan tablet (e); dan pengeluaran tablet (f) (sumber: (Koo, 2010)).	168
Gambar 6.17 Mesin cetak tablet 2 lapis (bi-layer) (sumber: https://www.pinterest.se/pin/574068283726478208/)	168
Gambar 6.18 Contoh capping pada sediaan tablet (sumber: http://www.tuitiontube.com/tablet-defects-in-pharmaceutical-chemistry/)	169
Gambar 6.19 Contoh peristiwa laminating (sumber: http://www.tuitiontube.com/tablet-defects-in-pharmaceutical-chemistry/)	171
Gambar 6.20 Picking dan sticking pada tablet (sumber: www.pharmainfo.net)	173
Gambar 6.21 Mottling pada tablet (sumber : Mottled red tablet imprinted A dan K, www. pharmer.org)	173
Gambar 7.1 Proses pencetakan tablet effervescent	190
Gambar 7.2 Proses pengemasan tablet effervescent	191
Gambar 8.1 Bentuk tablet salut gula (A) dan salut lapis tipis (B)	197
Gambar 8.2 Sumbing pada tablet salut gula (sumber: http://slideplayer.com/slide/1429956)	204
Gambar 8.3 Retak pada tabet salut gula (sumber: Vecchio, slide persentasi)	204
Gambar 8.4 Lengket dan membentuk lapis ganda pada tablet salut gula (sumber: https://www.slideshare.net/shafiqueaci/presentation-for-coating)	205
Gambar 8.5 Distribusi warna yang tidak merata pada tablet salut gula (sumber: https://www.slideshare.net/suraj_mindgamer/tablet-defects)	206

Gambar 8.6	Mekanisme pelepasan obat dari material polimer penyalutan non enterik.	211
Gambar 8.7	Mekanisme pelepasan obat dari material polimer tablet salut enterik	212
Gambar 8.8	Contoh granul yang dilakukan salut enterik	212
Gambar 8.9	Proses penyalutan menggunakan conventional coating pans (sumber: https://www.slideshare.net/ceutics1315/tabletcoating)	213
Gambar 8.10	Proses penyalutan menggunakan perforated coating pans (sumber: https://www.freund-vector.com/technology/coating-pan)	214
Gambar 8.11	Proses penyalutan dengan fluid bed coating (sumber: https://www.colorcon.com/products formulation/process/fluid-bed-coating)	214
Gambar 8.12	Skema Proses Penyalutan	220
Gambar 8.13	Permasalahan yang terjadi dalam penyalutan tablet: sumbing pada bagian pinggir (A); permukaan yang disalut kasar (B); lengket setelah proses penyalutan (C); dan keretakan pada lapisan penyalut (D).	222
Gambar 8.14	Permasalahan dalam formula tablet salut lapis tipis: edge splitting (A); dan cracking (B).	223
Gambar 8.15	Permasalahan dalam proses penyalutan: picking (A); sticking (B); spray drying (C); kulit jeruk (D); chipping (E) dan variasi warna antar tablet (F).	225
Gambar 9.1	Kapsul yang disebarakan pada makanan	227
Gambar 9.2	Cangkang terdiri dari 2 bagian dari kapsul gelatin keras	229
Gambar 9.3	Berbagai ukuran kapsul gelatin keras	231
Gambar 9.4	Proses dipping	232
Gambar 9.5	Penutupan kapsul (sumber: http://www.bellacorp.com.au/capsules)	233
Gambar 9.6	Teknik sealing (http://www.capsugel.com/equipment/cfs1000.php)	233
Gambar 9.7	Bahan-bahan yang diisikan pada kapsul (sumber: http://jerryfahrni.com/2009/)	234

Gambar 9.8. Mesin pengisian kapsul manual	234
Gambar 9.9 Diagram sistem pengisian auger (Model No. 8); hopper serbuk (A); tangkai pengaduk (B); auger (C); holder (D); meja putar (E); dan cincin kapsul (F) (sumber: Swabrick, J (ed), 2007)	235
Gambar 9.10 Proses pengisian kapsul otomatis	235
Gambar 9.11 Mesin MG2 Futura Dosator Machine (sumber: https://www.equipnet.com/mg2-futura-capsule-filling-machine)	236
Gambar 9.12 Prinsip dosing disc dan mesin Bosch GKF 1500 Dosing Disc Machine 90.000/jam	236
Gambar 9.13 Berbagai bentuk kapsul gelatin lunak (sumber: http://drugdiscovery.pharmaceutical-business-review.com/suppliers/softigel-pbr/products/)	240
Gambar 9.14 Skema dinamik dari kapsul cangkang lunak	241
Gambar 9.15 Ilustrasi proses pengisian kapsul gelatin lunak (sumber: http://www.daeyangsoft.com/tag/made%20in%20korea)	242
Gambar 9.16 Mesin pembuatan dan pengisian kapsul cangkang lunak (sumber: http://www.daeyangsoft.com/tag/made%20in%20korea)	243

BAB 1

PRINSIP-PRINSIP DALAM DESAIN SEDIAAN FARMASI

Capaian Pembelajaran

Mahasiswa mampu memahami dan menjelaskan dengan benar prinsip-prinsip dasar dalam desain sediaan obat yang meliputi alasan pembuatan sediaan farmasi, penghantaran obat menuju reseptor dan pertimbangan farmasetika dalam formulasi sediaan farmasi.

A. Pendahuluan

Pasien yang datang ke apotek untuk mendapatkan obat biasanya akan menerima obat dalam bentuk sediaan farmasi seperti sirup, tablet, salep dan lain sebagainya. Sediaan farmasi (*dosage form*) yang diterima oleh pasien merupakan suatu unit dosis dari produk farmasetika yang berada dalam bentuknya seperti sirup, tablet, salep dan lain sebagainya. Sediaan farmasi ini terdiri dari campuran antara zat aktif dan bahan tambahan atau eksipien yang ditujukan untuk pengobatan penyakit dengan mekanisme kerja tertentu sesuai dengan khasiatnya. Sebagai contoh, apabila pasien memperoleh parasetamol dalam bentuk sediaan tablet dengan bobot total per tablet 650 mg, pada sediaan tablet tersebut terdapat zat aktif parasetamol sejumlah 500 mg serta bahan tambahan sejumlah 150 mg.

Sediaan farmasi ini merupakan suatu formulasi yang spesifik antara zat aktif dengan bahan tambahannya. Masing-masing formulasi ini memiliki komposisi yang unik. Zat aktif dalam sediaan farmasi memilih sifat reaktif secara biokimia/berkhasiat, sedangkan bahan tambahannya tidak memiliki efek fisiologis. Pemilihan dari bahan tambahan dalam melakukan formulasi sediaan farmasi ini akan menghasilkan berbagai macam jenis bentuk sediaan. Secara umum bentuk dari sediaan farmasi ini adalah padat, semi padat, cair dan gas. Masing-masing bentuk sediaan

memiliki keunikan dalam hal karakteristik fisika dan farmasetiknya. Keberagaman dan keunikan dari bentuk sediaan inilah yang merupakan tantangan bagi seorang formulator dalam melakukan formulasi dan manufaktur untuk pemilihan dan menghasilkan sistem penghantaran obat (*drug delivery system*) yang diharapkan sesuai dengan tujuan penggunaannya.

Ilmu yang berkaitan dengan desain atau merancang sediaan farmasi ini disebut dengan farmasetika. Farmasetika berperan dalam merubah zat aktif (*drug*) menjadi obat (*medicine*) atau sediaan farmasi (*dosage form*) sehingga dihasilkan sediaan farmasi seperti tablet, sirup, krim dan lain sebagainya. Pengetahuan farmasetika berhubungan dengan formulasi zat aktif menjadi sediaan farmasi. Sediaan farmasi inilah yang akan dikonsumsi oleh pasien karena mengandung zat aktif dengan unit dosis yang mampu menimbulkan efek farmakologi untuk proses terapi tertentu. Formulasi dalam merancang sediaan farmasi berperan dalam menentukan jenis dan jumlah eksipien dengan tepat berikutnya dilanjutkan dengan proses pembuatan sediaan farmasi. Sediaan farmasi yang dihasilkan tentunya memenuhi persyaratan yang tercantum dalam Farmakope, dengan demikian perlu adanya jaminan terhadap kualitas, stabilitas serta keefektifan sediaan farmasi yang telah dibuat.

Farmasetika dapat dikatakan ilmu yang paling beragam dari semua bidang studi dalam ilmu farmasi karena mencakup :

1. Pengetahuan kimia dan fisika dasar yang dibutuhkan untuk keefisienan dan keefektifan desain bentuk sediaan. Pengetahuan ini diperoleh dengan keilmuan farmasi fisik.
2. Desain dan formulasi dari obat (desain bentuk sediaan)
3. Manufaktur obat dalam skala kecil (*compounding*) dan skala besar (teknologi farmasi)

Tujuan utama dari desain bentuk sediaan adalah untuk mendapatkan respon terapeutik obat yang dapat diprediksi dalam suatu formulasi. Formulasi ini dapat diproduksi dalam skala besar dengan kualitas produk yang dapat dipertahankan. Untuk menjamin kualitas produk, dibutuhkan berbagai persyaratan diantaranya (1) stabilitas fisik, (2) keseragaman kandungan zat aktif, (3) dapat diterima oleh pasien dan dokter dan (4) pengemasan dan *labeling* yang sesuai. Dari uraian di atas dapat disimpulkan bahwa obat sangat jarang terdiri dari zat aktif saja tetapi dibutuhkan eksipien untuk menjadikannya bentuk sediaan, dengan demikian perlu diperkenalkan suatu konsep dari formulasi.

B. Alasan Pembuatan Obat menjadi Sediaan Farmasi.

Sebagaimana yang telah diuraikan di atas, bahwa suatu sediaan farmasi terdiri dari zat aktif dan bahan tambahan. Bahan tambahan tersebut salah satu fungsinya adalah untuk mencukupkan bobot tablet sehingga bisa diambil dengan ujung jari. Kondisi ini biasanya terjadi pada obat-obat yang memiliki kemampuan kuat (*potent*) digunakan dalam dosis yang rendah setiap hari oleh pasien. Pada dosis yang kecil tersebut diharapkan mampu menghasilkan efek yang diinginkan serta harus aman digunakan. Sebagian besar obat tersebut diberikan dalam jumlah miligram sehingga terlalu kecil untuk ditimbang dengan timbangan biasa, kecuali dengan timbangan analitik elektronik.

Sebagai contoh, tablet prednison memiliki bobot total 100 mg. Tablet tersebut mengandung 5 mg zat aktif prednison dan sisanya adalah bahan tambahan. Bagaimana mungkin seseorang mendapatkan prednison dengan dosis 5 mg jika dalam sediaan tablet tersebut tidak ada bahan tambahan? Apabila dosis dari obat sangat kecil sebagaimana prednison, sediaan padat seperti tablet dan kapsul harus disiapkan dengan bahan pengisi sehingga unit dosis cukup besar untuk diambil dengan ujung jari.

Selain untuk menjamin keamanan serta untuk kemudahan penghantaran obat untuk mendapatkan dosis yang tepat, berikut adalah alasan pembuatan obat atau zat aktif menjadi sediaan farmasi.

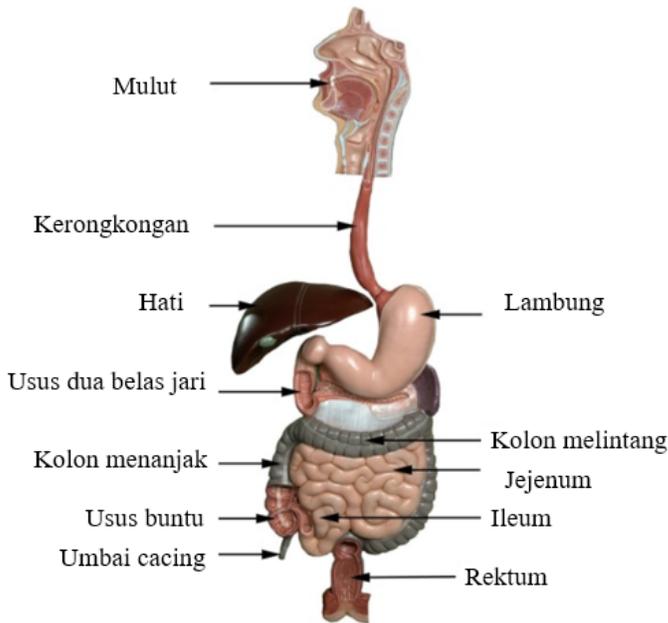
1. Untuk melindungi obat dari pengaruh oksigen yang ada di atmosfer atau kelembaban yang berpotensi merusak obat. Hal ini dapat diatasi di antaranya dengan penyalutan untuk sediaan tablet serta penyegelan untuk sediaan ampul.
2. Untuk melindungi obat dari pengaruh asam lambung yang berpotensi merusak obat setelah pemberian obat secara oral. Hal ini dapat diatasi dengan pembuatan tablet salut enterik.
3. Untuk menutupi rasa pahit, asin dan bau yang tidak enak dari obat. Hal ini dapat diatasi dengan pembuatan obat dalam bentuk sediaan kapsul, tablet bersalut, sirup dengan rasa dan bau menyenangkan.
4. Untuk membuat obat menjadi sediaan cairan yang tidak larut atau tidak stabil dalam pembawa. Hal ini dilakukan dengan membuat sediaan dalam bentuk suspensi.
5. Untuk membuat obat menjadi sediaan dalam bentuk cairan seperti sirup, dan larutan.
6. Untuk membuat obat menjadi sediaan dengan pelepasan yang terkendali seperti pembuatan berbagai jenis tablet lepas lambat.
7. Untuk membuat aksi obat optimal pada pemberian secara topikal seperti *ointment*, krim, transdermal, salep untuk mata, telinga dan hidung.
8. Untuk memberikan kemudahan supaya obat dapat dimasukkan ke salah satu lubang pada tubuh seperti sediaan suppositoria rektal atau vagina.
9. Untuk memberikan kemudahan supaya obat secara langsung dapat dihantarkan ke dalam darah atau jaringan tubuh seperti sediaan injeksi.
10. Untuk memberikan kemudahan aksi dari obat supaya optimal dihantarkan terapinya melalui inhalasi seperti sediaan inhalan atau aerosol.

Satu jenis obat atau zat aktif dapat dibuat dalam berbagai macam bentuk sediaan farmasi yang dapat digunakan untuk kemudahan dan keefektifan pengobatan dari pada suatu penyakit. Sebagai contoh parasetamol, merupakan suatu obat analgetik dan antipiretik yang dapat dibuat dalam bentuk sediaan tablet dan sirup. Contoh lainnya prednisolon, merupakan suatu steroid adrenokortikal sintetis yang digunakan sebagai antiinflamasi pada berbagai bagian tubuh. Zat aktif prednisolon ini dapat dibuat menjadi berbagai bentuk sediaan farmasi seperti tablet, suspensi steril untuk injeksi, larutan untuk injeksi, sediaan obat mata serta serbuk steril untuk suspensi kering.

C. Bagaimana Obat Bekerja sampai Menimbulkan Efek/Khasiat ?

Pendekatan rasional untuk mendesain suatu sediaan farmasi membutuhkan suatu pemahaman yang lengkap yang meliputi sifat-sifat fisikokimia dan biofarmasetika dari bahan obat serta pemahaman tentang jalur disposisi fisiologis obat setelah diberikan secara per oral melalui mulut, masuk ke dalam saluran cerna, diabsorpsi masuk ke dalam darah sampai memunculkan efek farmakologi atau respon terapeutiknya.

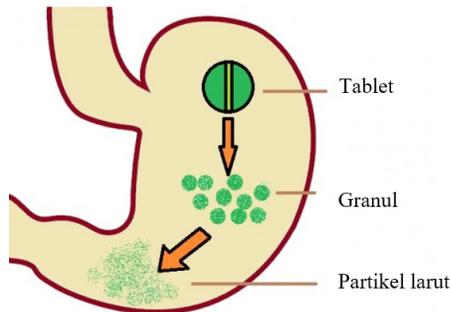
Berikut adalah ilustrasi organ saluran cerna cerna yang berperan pada proses pemberian obat melalui mulut (per oral) yang diawali dari mulut, kerongkongan, lambung, usus dan rektum.



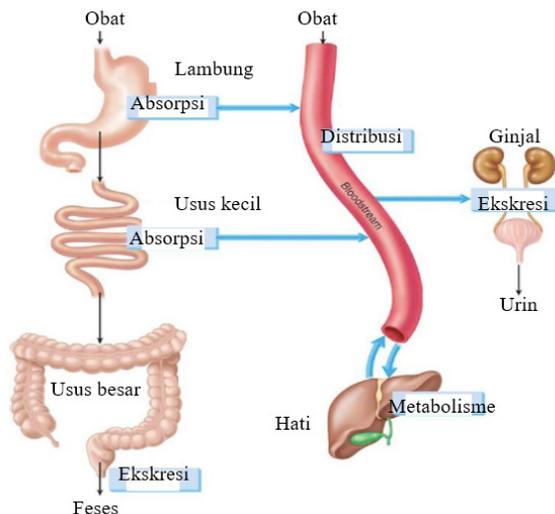
Gambar 1.1 Organ saluran cerna yang berperan pada pemberian obat melalui mulut (Anonim, 2014).

Pemberian obat dalam bentuk sediaan farmasi melalui mulut merupakan sistem penghantaran obat yang paling umum dengan tahapan sebagai berikut, pertama sediaan farmasi akan mengalami peristiwa disintegrasi yaitu pecahnya sediaan farmasi dan mengakibatkan zat aktif terlepas dari sediaan, berikut akan mengalami disolusi yaitu proses melarutnya zat aktif dalam cairan saluran cerna, selanjutnya zat aktif yang larut akan melintasi membran saluran cerna untuk masuk kedalam sirkulasi darah (gambar 1.2) Peristiwa disolusi ini terjadi pada lambung dan sebagian besar terjadi pada usus. Disolusi atau kondisi zat aktif dalam bentuk terlarut merupakan persyaratan untuk obat diabsorpsi menuju pembuluh darah atau sirkulasi sistemik (gambar 1.3). Pembuluh darah yang ada disekitar saluran cerna selalu

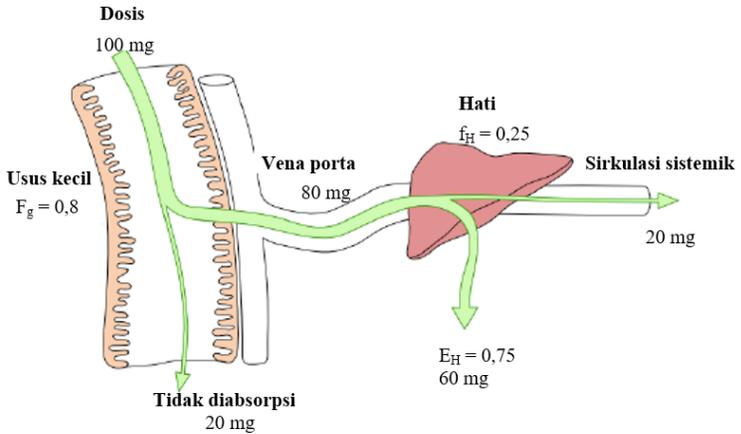
menuju hati sehingga distribusi obat pertama kali adalah menuju hati. Pada hati terjadi peristiwa metabolisme sehingga obat akan dirubah menjadi senyawa lain yang berbeda dengan senyawa asalnya (gambar 1.4). Akibat dari peristiwa metabolisme ini konsentrasi obat yang ada pada pembuluh darah setelah melewati hati akan berkurang. Kecepatan dan jumlah zat aktif yang mencapai sirkulasi sistemik setelah obat mengalami peristiwa metabolisme disebut dengan ketersediaan hayati.



Gambar 1.2 Peristiwa disintegrasi dan disolusi pada lambung (Anonim, 2015a)



Gambar 1.3 Proses absorpsi obat menuju pembuluh darah (Anonim, 2015b).

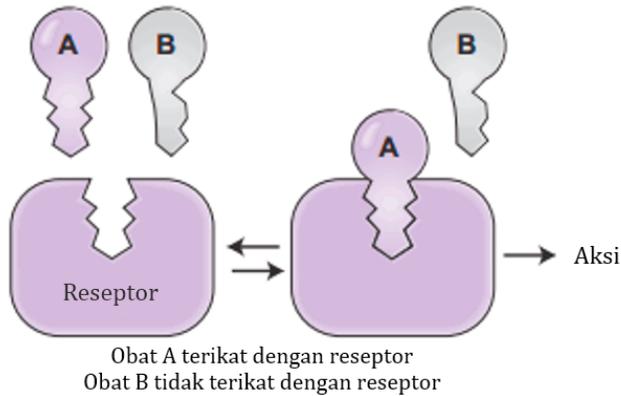


Gambar 1.4 Proses metabolisme obat pada hati (Chotsiri, 2013)

Hati merupakan tempat metabolisme obat yang utama. Proses berkurangnya konsentrasi obat mencapai pembuluh darah sebagaimana gambar 1.4 dapat diuraikan sebagai berikut. Obat yang mencapai saluran cerna tidak semuanya diabsorpsi. Banyak faktor yang berpengaruh di saluran cerna yang mengurangi absorpsi obat seperti kelarutan obat, pengaruh makanan, enzim dan bahan lain yang terkandung pada saluran cerna. Di hati, kalau seandainya obat yang di metabolisme sebanyak 75 % sehingga obat aktif yang mencapai pembuluh darah hanya 25 %.

Distribusi merupakan proses yang akan dialami oleh obat setelah melintasi hati. Distribusi yang terjadi pada pembuluh darah berperan pada penghantaran obat menuju pada reseptor yang merupakan tempat aksi obat. Protein plasma yang terkandung dalam pembuluh darah memiliki kemampuan berikatan dengan obat. Ikatan obat dengan protein plasma ini juga berperan dalam mengurangi konsentrasi obat menuju reseptor. Interaksi obat dengan reseptor menimbulkan serangkaian aksi sehingga mampu merubah fungsi biologis tubuh (gambar 1.5). Peristiwa inilah menghasilkan efek farmakologi atau repon terapeutik dari obat. Reseptor merupakan lokasi yang spesifik dan

hanya dikenali oleh obat dengan struktur yang spesifik untuk mampu membentuk suatu ikatan obat dengan reseptor. Obat yang berikatan dengan reseptor harus memiliki aktifitas intrinsik untuk memunculkan efek farmakologi atau terapeutik.



Gambar 1.5 Interaksi obat dengan reseptor.

Sifat fisikokimia dari obat dapat memiliki dampak besar pada ketersediaan hayatinya dan bahkan profil kemanjuran dan toksisitasnya. Jadi pemahaman tentang parameter-parameter ini perlu diperhatikan untuk pemilihan dan pengembangan bentuk sediaan yang optimal. Sifat-sifat tersebut adalah:

1. Profil kelarutan dan kecepatan disolusi
2. Koefisien partisi antara lipid dan media fisiologis air
3. Stabilitas dan/atau kecepatan degradasi dalam cairan fisiologis
4. Kepekaan terhadap inaktivasi metabolik
5. Mekanisme transpor obat melintasi membran biologis.

Kelarutan obat dalam air pada rentang pH 2–8 berpengaruh langsung pada formulasi obat oral dan parenteral. Suatu obat dengan kelarutan yang rendah (kurang dari 0,1 mg/ml) dalam media asam dimungkinkan menunjukkan ketersediaan hayati oral yang rendah atau

tidak teratur yang tergantung pada proses absorpsi pada cairan saluran cerna. Obat intravena disyaratkan untuk harus diberikan dalam bentuk larutan.

Koefisien partisi lipid-air dari molekul obat mempengaruhi absorpsi secara difusi pasif. Absorpsi melintasi membran dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor yang dimungkinkan melibatkan karakteristik ion dan/atau kepolaran dari obat dan/atau membran dan juga tempat dan kapasitas dari pembawa yang memediasi absorpsi (*carrier-mediated absorption*) atau sistem penembusan (*efflux system*).

Obat-obat yang ditujukan untuk diberikan melalui oral dan dimungkinkan mengalami degradasi secara cepat pada pH rendah, butuh untuk dilindungi dari lingkungan asam pada lambung. Biasanya perlindungan dilakukan dengan cara menyalut dengan suatu senyawa yang tahan asam. Senyawa yang tidak larut asam tetap tidak larut dan tidak mengalami degradasi saat melewati lambung tetapi harus larut pada saat mencapai lingkungan yang secara kimia lebih stabil pada usus dengan pH yang lebih tinggi. Supaya efektif, penyalut yang tahan asam harus tetap utuh dan melindungi obat sampai dicapai pH untuk melarutkan penyalut, dan berikutnya melepaskan obat pada usus dimana obat ini lebih stabil.

Metabolisme inaktivasi (yang mengurangi konsentrasi obat dalam tubuh) dari senyawa yang diberikan secara oral dapat terjadi pada lumen saluran cerna, mukosa saluran cerna atau pada hati sehingga dapat mempengaruhi keoptimalan ketersediaan hayati obat.

Salah satu sifat fisikokimia dan biofarmasetika dari obat adalah diperolehnya konsentrasi obat dalam plasma sesuai dengan yang dapat ditentukan dan sesuai yang diharapkan, dengan demikian dapat dipilih dan dikembangkan suatu bentuk sediaan yang lebih manjur dengan menggunakan pendekatan formulasi yaitu penggunaan prodrug, alat (*device*), atau menggunakan rute pemberian lain (alternatif).

D. Pertimbangan Farmasetik dan Formulasi

Sebelum dilakukan formulasi suatu obat atau zat aktif menjadi sediaan farmasi pertama kali perlu ditentukan bentuk sediaan farmasi yang akan dibuat yang diharapkan untuk dapat menentukan arah pengembangan produk yang akan dibuat. Berikutnya, perlu diperhatikan bahwa produk yang akan dikembangkan diharapkan mampu mendapatkan hasil yang sesuai dengan yang diharapkan seperti profil pelepasan obat, ketersediaan hayati dan efek klinis serta faktor lain yang meliputi studi skala kecil (*pilot plant*) dan skala produksi (*production scaleUp*). Formulasi yang terbaik yang sesuai dengan tujuan produk dipilih menjadi *master formula*. Sejumlah produk obat yang mempunyai sifat dan mutu yang seragam yang dihasilkan dalam satu siklus pembuatan disebut dengan *bets*.

Sebelum senyawa obat atau zat aktif diformulasi menjadi sediaan farmasi ada beberapa faktor yang dipertimbangkan diantaranya efek terapeutik, jenis penyembuhan (aksi lokal atau sistemik), dan usia serta kondisi dari pasien. Jika pengobatan dimaksudkan untuk penggunaan sistemik dan diharapkan diberikan secara oral maka sediaan yang sesuai adalah tablet dan/atau kapsul karena mudah diberikan dan menyenangkan bagi pasien. Jika obat digunakan supaya segera diperoleh hasil yang diharapkan atau pasien tidak dimungkinkan untuk mengkonsumsi obat secara oral maka disiapkan dalam bentuk injeksi.

Usia juga berperan penting dalam desain sediaan farmasi. Untuk bayi dan anak-anak di bawah 5 tahun, sediaan dalam bentuk cairan lebih disenangi dibandingkan padatan untuk pemberian secara oral. Sediaan dalam bentuk cairan ini adalah larutan dengan rasa dan aroma yang menyenangkan seperti sirup dan suspensi. Larutan ini dapat diberikan secara langsung pada mulut bayi dan anak-anak dengan tetesan (*drop*), sendok takar (*spoon*) atau alat khusus (*oral dispenser*) (gambar 1.6) atau dimasukkan kedalam makanan.



Gambar 1.6. Alat khusus untuk membantu menakar dosis pada obat yang diberikan secara oral pada anak-anak (“Cute baby gets medicine with a syringe in his mouth,” n.d.)

Pada pasien anak-anak bahkan dewasa, seseorang mungkin mengalami kesulitan dalam menelan obat, khususnya tablet tidak bersalut. Untuk alasan ini, beberapa obat diformulasi menjadi tablet kunyah (*chewable tablets*). Saat ini tersedia tablet yang dapat larut dimulut kira-kira 10 sampai 15 detik. Tablet ini larut di mulut, dengan demikian pasien mengkonsumsi tablet yang segera larut dilidah dan menelannya dalam bentuk larutan. Bentuk sediaan ini disebut dengan obat yang segera pecah di mulut (*orally disintegrating tablets*).

Pengobatan yang dimaksudkan untuk pasien berusia tua umumnya diformulasi dalam bentuk cairan oral atau mungkin tanpa suatu cairan oral. Biasanya pasien berusia tua akan mengkonsumsi banyak obat setiap hari. Hal ini dapat berakibat pada penggunaan obat yang salah karena banyaknya obat yang dikonsumsi. Bentuk sediaan yang diharapkan adalah dimungkinkannya pengurangan frekuensi pemberian tanpa mengurangi tujuan penggunaan. Perlu diperhatikan bahwa tablet atau kapsul yang didesain untuk pelepasan terkontrol atau lepas lambat jangan dihancurkan atau dikunyah karena akan mempengaruhi tujuan dari desain sediaan tersebut.

Dalam menghadapi masalah formulasi dari suatu bahan obat menjadi sediaan farmasi, diperlukan pengetahuan yang berkaitan dengan fisika, kimia, biologi dan farmasetik. Tahapan awal dari setiap formulasi baru adalah kajian atau studi untuk mengumpulkan informasi dasar tentang karakteristik fisik dan kimia dari bahan obat. Kajian dasar ini disebut preformulasi yang merupakan kegiatan yang dibutuhkan sebelum memulai formulasi dari obat menjadi sediaan farmasi.

Soal Latihan

1. Tuliskan persyaratan untuk menjamin kualitas produk sediaan farmasi yang akan diproduksi.
2. Tuliskan tujuan pembuatan obat atau zat aktif menjadi sediaan farmasi.
3. Uraikan proses yang terjadi mulai dari obat diberikan pada pasien sampai memunculkan efek farmakologi.



UNIVERSITAS
ISLAM
INDONESIA

BAB 2

SIFAT-SIFAT SERBUK DAN EVALUASINYA

Capaian Pembelajaran

Mahasiswa mampu memahami sifat-sifat serbuk yang berpengaruh dalam desain sediaan obat dalam bentuk solid atau padat yang meliputi kerapatan, kemampuan mengalir, pencampuran dan kompaksi (*compaction*) serbuk.

A. Pendahuluan

Serbuk atau partikel merupakan bahan awal untuk pembuatan sediaan padat. Sediaan farmasi dalam bentuk padat ini seperti tablet dan kapsul umumnya dibuat dari serbuk. Untuk pengkajian yang lebih mendalam dalam hal teknologi dan pembuatan sediaan obat padat ini diperlukan pemahaman yang berkaitan dengan sifat-sifat khas dari serbuk tersebut. Hal ini penting untuk mendapatkan formulasi yang rasional dan proses manufaktur yang optimal sehingga dihasilkan sediaan yang memenuhi persyaratan kontrol kualitas sebagai sediaan farmasi.

Sebagian besar obat atau zat aktif juga berupa serbuk sebelum diproses menjadi sediaan farmasi. Sifat-sifat dari serbuk ini tentunya sangat berpengaruh terhadap keberhasilan proses manufaktur, stabilitas serta keefektifan penghantaran sediaan farmasi tersebut sebagai sistem penghantaran obat agar obat itu bekerja sesuai dengan efek yang diharapkan.

Berikut adalah beberapa contoh arti pentingnya pengetahuan serbuk atau partikel yang sudah dibentuk menjadi sediaan farmasi yang berhubungan dengan keberhasilan proses manufaktur, stabilitas serta keefektifannya sebagai sistem penghantaran obat terutama yang berkaitan dengan bentuk dan ukuran partikel:

1. Ketersediaan hayati dari obat-obat yang memiliki kelarutan yang rendah dalam air akan dapat ditingkatkan kelarutan dan laju disolusinya dengan mengurangi ukuran partikel serbuk. Pengurangan ukuran partikel akan meningkatkan luas permukaan efektif dari partikel per unit bobot sehingga akan meningkatkan laju disolusi. Peningkatan area permukaan efektif suatu partikel akan mengakibatkan peningkatan area permukaan partikel yang kontak dengan cairan. Peristiwa inilah yang berperan meningkatkan kelarutan dan laju disolusi suatu obat.
2. Pada sediaan inhalasi dalam bentuk aerosol, ukuran partikel merupakan hal yang kritis untuk memaksimalkan penetrasi dan penghantaran obat menuju paru-paru. Jika ukuran partikelnya agak besar (lebih dari $5\ \mu\text{m}$) diperkirakan partikel tersebut akan tertahan pada saluran pernafasan bagian atas. Partikel yang berada pada jangkauan $1\text{--}5\ \mu\text{m}$ akan tertahan di alveolus, sedangkan partikel yang sangat halus (kurang dari $0,5\ \mu\text{m}$) akan hilang bersama dengan pernafasan. Dengan demikian ukuran partikel yang optimal untuk penghantaran obat menuju paru dalam bentuk sediaan aerosol adalah $1\text{--}5\ \mu\text{m}$ karena dalam jangkauan ukuran partikel ini obat banyak tertahan pada paru-paru.
3. Ukuran partikel obat mempengaruhi keseragaman kandungan zat aktif dari obat-obat dosis rendah dalam bentuk sediaan padat seperti tablet dan kapsul. Pengurangan ukuran partikel akan meningkatkan jumlah partikel per gram. Semakin besar jumlah partikel per dosis, akan semakin rendah variabilitas antar unit dosis.
4. Sifat alir partikel atau serbuk yang baik merupakan hal yang penting untuk menjamin keseragaman kandungan zat aktif dalam formulasi satu betas menggunakan mesin cetak dengan kecepatan tinggi dan mesin pengisian kapsul. Semakin kecil ukuran partikel (luas permukaan yang besar), serbuk tidak akan mengalir dengan baik sebagaimana partikel yang ukurannya besar (luas permukaan yang kecil). Hal ini disebabkan karena semakin kecil ukuran partikel

(luas permukaan besar) maka interaksi pada permukaan (friksi, kohesi/adesi) semakin besar sehingga menyulitkan serbuk untuk mengalir.

B. Sifat-sifat serbuk yang berpengaruh dalam formulasi sediaan padat

Paradigma mendesain kualitas (*quality by design*) telah diperkenalkan oleh bagian penelitian dan pengembangan serta bagian produksi pada industri farmasi yang bertujuan untuk memberikan arah pengembangan yang lebih jelas, memfokuskan pada keamanan dan kemanjuran, faktor ekonomi dan peningkatan proses serta pemahaman terhadap produk. Yang paling sering dilakukan adalah mengidentifikasi parameter proses yang kritis yang mempengaruhi kualitas produk dan harus dikontrol secara konsisten untuk menghasilkan kualitas yang sama.

Pengembangan dan pembuatan sediaan obat dalam bentuk padat sangat bergantung pada material serbuk. Zat aktif dan bahan tambahan seringkali dibuat terlebih dahulu dalam bentuk granul sebelum dicetak menjadi tablet. Hal ini penting untuk kondisi yang diharapkan pada proses pencampuran, sifat aliran dan kompresi material agar dapat menghasilkan produk obat berkualitas tinggi. Karakterisasi serbuk secara tergantung pada kemampuan mengalir, sudut istirahat dan tap density.

Dalam proses pembuatan sediaan farmasi dalam bentuk padat, sebagai bahan awal serbuk dapat berbentuk serbuk halus, kristal atau serbuk hablur, serbuk yang volumenus, berwarna atau tidak, berbau atau tidak berbau dan sifat lainnya. Serbuk-serbuk ini mempunyai sifat-sifat fisik dan kimia yang kadang-kadang sama atau bahkan berlainan sama sekali, sehingga dalam proses pengerjaan dapat dilakukan hal-hal umum yang sama tetapi kadangkala diperlukan juga suatu cara pengerjaan yang khas.

Jadi dalam pembuatan sediaan padat dengan tujuan mencapai hasil jadi yang optimal baik dari aspek teknologi maupun aspek ketersediaan hayati obat diperlukan beberapa pengetahuan dasar yang menjadi faktor penentu dalam formulasi sebagai berikut:

1. Kemampuan mengalir serbuk
2. Kerapatan serbuk
3. Pencampuran serbuk
4. Pemadatan serbuk

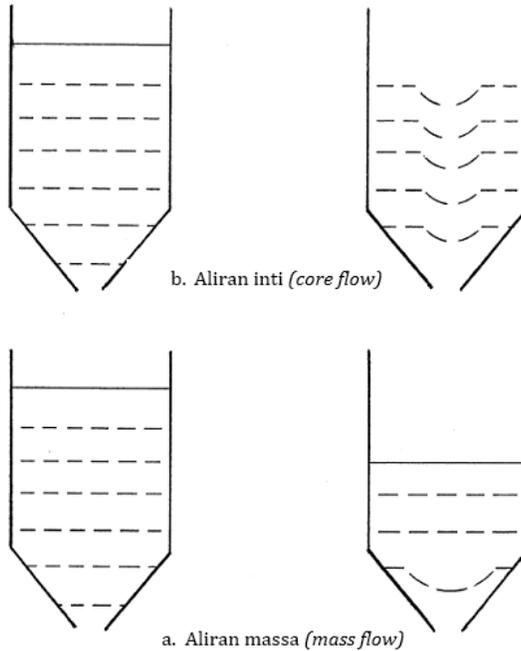
1. Kemampuan mengalir serbuk (*Powder Flowability*)

Kemampuan mengalir atau sifat alir yang baik merupakan persyaratan yang harus dipenuhi untuk keberhasilan dalam proses manufaktur dari sediaan tablet serta serbuk yang akan diisikan ke dalam cangkang kapsul. Sifat ini harus dimiliki oleh semua serbuk untuk melawan pergerakan yang menahan partikel untuk mengalir. Tahanan ini disebabkan oleh gaya tarik menarik (kohesif) antar partikel. Gaya tarik menarik antar partikel disebabkan oleh muatan elektrostatis, gaya van der Waals dan lembab.

Seorang formulator memiliki peranan penting untuk menjamin bahwa sifat aliran dari serbuk harus baik dan memenuhi persyaratan. Persyaratan ini penting supaya dapat diaplikasikan pada peralatan farmasetik yang modern. Ada dua jenis aliran yang paling penting harus diperhatikan oleh seorang formulator yaitu aliran serbuk dari hopper dan aliran serbuk melewati lobang.

a. Aliran serbuk dari *Hopper*

Mesin cetak tablet dan mesin pengisian kapsul menyimpan serbuk untuk diproses dalam hopper yang terletak pada bagian atas mesin. Penting diketahui bahwa serbuk mengalir dari hopper menuju lobang pengisian dari mesin pada kecepatan yang tepat dan tanpa terjadinya pemisahan atau segregasi. Ada 2 jenis aliran yang dapat terjadi dari serbuk yang ada pada hopper yaitu aliran inti (*core flow*) dan aliran massa (*mass flow*) sebagaimana gambar berikut.



Gambar 2.1 Pola aliran serbuk dalam hopper (Gibson, 2004)

Pola aliran dari aliran inti dapat dilihat dari gambar 2.1. Bila sejumlah kecil serbuk dilewatkan pada hopper, ada sebuah daerah yang bergerak kebawah dan permukaan atas mulai jatuh pada bagian tengah. Sebagian besar material meninggalkan hopper, area yang bergerak kebawah mulai meluas, dan permukaan atas berbentuk kerucut. Sedangkan serbuk yang berada pada bagian sisi dinding hopper akan terlihat sebagai material tidak bergerak. Bahkan apabila hopper hampir kosong, akan ada daerah serbuk yang tidak terganggu. Aliran inti dari hopper dikarakteristikkan oleh adanya ruang yang tidak bergerak selama pelepasan serbuk. Suatu aliran massa dari hopper merupakan seluruh material bergerak selama pelepasan serbuk, khususnya area yang berdekatan dengan dinding hopper (gambar 2.1). Sejumlah kecil serbuk dilepaskan, sebagian besar serbuk akan bergerak kebawah.

Aliran inti dari hopper memiliki 2 kerugian yang signifikan. Pertama, aliran dari hopper dapat berhenti tanpa alasan yang jelas. Penghentian aliran tersebut mungkin disebabkan karena pembentukan lengkungan antara dinding hopper yang cukup kuat untuk menahan berat dari serbuk di atasnya. Kerugian ke dua adalah bahwa pola aliran mendorong segregasi, dan kemungkinan dapat mengurangi kualitas pencampuran.

Apakah aliran inti dan aliran massa yang diperoleh tergantung pada desain hopper dan sifat aliran dari serbuk. Untuk sebagian besar aplikasi di bidang farmasetik, desain hopper untuk mesin tertentu sudah baku, dengan demikian merupakan tanggung jawab formulator untuk menjamin dan mengupayakan agar diperoleh aliran masa dengan modifikasi sifat dari serbuk.

b. Aliran serbuk menuju lobang (*Powder Flow into Orifices*)

Aliran serbuk menuju lobang penting pada saat pengisian serbuk kedalam lobang cetakan (*dies*) pada mesin cetak tablet dan dalam jenis tertentu dari mesin pengisian kapsul. Untuk bahan tertentu, aliran menuju atau melewati lobang tergantung pada ukuran partikel. Semakin kecil ukuran partikel serbuk akan mengakibatkan area permukaan efektif semakin meningkat sehingga gaya kohesif antar partikel akan semakin kuat. Peristiwa inilah yang akan menghasilkan sifat aliran yang jelek dari serbuk. Dengan meningkatnya ukuran partikel serbuk mengakibatkan aliran serbuk akan meningkat sampai maksimum tercapai.

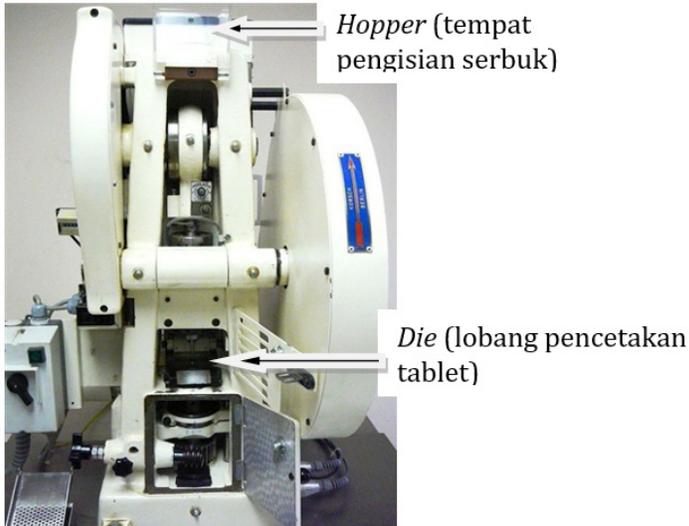
Kunci untuk pemahaman kemampuan mengalir serbuk adalah karakteristik gaya yang bekerja pada dan antar partikel. Serbuk dengan ukuran partikel lebih besar dari 100 μm , sifat alirnya lebih dominan dipengaruhi oleh gaya gravitasi. Sedangkan serbuk dengan ukuran partikel lebih kecil dari 100 μm , sifat alirnya didominasi oleh gaya adhesi dan kohesi. Serbuk diharapkan memiliki kemampuan mengalir dengan baik. Dalam proses pencetakan tablet menggunakan mesin cetak tablet yang standar, campuran serbuk yang berada pada *hopper* diharapkan dengan cepat mengalir menuju lobang pencetakan tablet

(*die*) untuk menghasilkan tablet dengan bobot yang seragam. Bobot tablet yang seragam akan menjamin kadar zat aktif pada tiap-tiap tablet mengandung jumlah zat aktif yang sama.

Kohesifitas merupakan salah satu istilah yang paling umum untuk mengklasifikasikan serbuk. Serbuk yang kohesif memiliki kecenderungan untuk lengket satu sama lainnya. Kekuatan gaya interaksi dipengaruhi oleh ukuran partikel, bentuk partikel dan kombinasi keduanya. Secara umum kekuatan gaya antar partikel meningkat dengan berkurangnya diameter partikel, dan partikel yang bentuknya tidak beraturan yang kecenderungan mengikat sesamanya dibandingkan dengan bentuk bundar. Sedangkan serbuk yang sedikit kohesif cenderung memiliki bentuk bundar dan partikelnya relatif besar.

Lembab dalam serbuk dapat berfungsi sebagai jembatan penghubung antar partikel, kenaikan kadar lembab yang cukup besar dapat meningkatkan gaya kohesif antar partikel sejenis dan akibatnya serbuk kehilangan mobilitasnya buat mengalir. Peristiwa ini dapat diatasi dengan pengeringan serbuk atau granul sehingga diperoleh kadar air yang tertentu sehingga pencetakan dapat berlangsung dengan lancar

Gambar di bawah ini menampilkan posisi serbuk yang berada pada *hopper* (tempat pengisian serbuk) menuju lobang pencetakan tablet. Serbuk dikatakan memiliki kemampuan mengalir yang baik apabila serbuk dengan cepat mampu mengalir dari *hopper* menuju *die*.



Gambar 2.2 Mesin cetak tablet single punch Korsh EK0 (Lab. Teknologi Farmasi UII)

Berikut adalah cara yang digunakan untuk memperbaiki sifat alir serbuk:

a. Memperbesar ukuran rata-rata partikel

Semakin besar ukuran partikel akan semakin lemah gaya adhesi maupun gaya kohesinya sehingga daya mengalirnya menjadi lebih baik. Gaya adhesi dan kohesi berperan sebagai gaya yang menghalangi partikel atau serbuk untuk mengalir. Sebagaimana yang telah dibahas sebelumnya bahwa ada hubungan antara ukuran partikel dengan gaya pada partikel dan sifat alirnya. Memperbesar ukuran partikel akan mengakibatkan area permukaan efektif dari partikel yang berinteraksi dengan partikel yang lainnya (gaya kohesi) serta interaksi antar partikel dengan dinding hopper (gaya adhesi) akan semakin berkurang. Pengurangan area permukaan efektif inilah yang mengurangi atau memperlemah gaya adhesi dan kohesi sehingga halangan serbuk atau partikel untuk mengalir akan semakin berkurang.

Berikut adalah gambar kondisi serbuk didalam hopper untuk menjelaskan terjadinya gaya adhesi dan kohesi di dalam hopper tersebut.



Gambar 2.3 Gaya adhesi dan kohesi yang terjadi pada hopper

- b. Membentuk partikel menjadi bundar (*spheris*)
 Bentuk partikel yang bundar akan lebih mudah mengalir dibandingkan bentuk yang tidak beraturan. Untuk membuat partikel atau serbuk menjadi bundar dapat dilakukan diantaranya dengan proses granulasi campuran serbuk sebelum dicetak menjadi sediaan tablet. Selain itu teknik *spray dried* juga dilakukan untuk memperbaiki sifat alir dari laktosa menjadi laktosa *spray dried* sebagai bahan pengisi sediaan tablet. Laktosa *spray dried* memiliki ukuran partikel yang lebih besar dan juga bundar sehingga memberikan sifat alir yang sangat baik.



A



B

Gambar 2.4 Serbuk dengan sifat alir yang tidak baik (A) dan bentuk granul yang memiliki sifat alir yang baik (B).

c. Menambahkan glidan

Glidan merupakan suatu bahan yang ditambahkan dalam bentuk serbuk halus yang berfungsi untuk memperbaiki aliran dari material. Glidan harus ditambahkan dalam jumlah yang tepat untuk menghasilkan sifat alir yang baik karena pada konsentrasi yang tinggi glidan justru akan menghambat aliran material. Dalam proses pembuatan tablet glidan biasanya ditambahkan sebelum proses pencetakan tablet. Contoh bahan yang berfungsi sebagai glidan adalah aerosol dan talkum. Mekanisme kerja dari glidan untuk memperbaiki aliran material adalah dengan mengisi rongga pada permukaan partikel sehingga bentuk partikel menjadi lebih licin dan bundar, mengurangi interaksi antar partikel dan mengurangi muatan partikel. Intreraksi dan muatan antar partikel bisa menjadi penghalang untuk partikel mengalir. Indikatornya dapat dilihat pada berkurangnya nilai sudut istirahat (*angle of repose*) yang menunjukkan meningkatnya aliran dari serbuk atau material.

Kemampuan mengalir serbuk dapat dinyatakan dalam parameter 3 dimensi yaitu salah satunya dari hubungan antara masa-waktu atau volume-waktu. Kategori ini mengukur kecepatan pelepasan/mengalir dari lobang *hopper*/corong. Teknik yang dilakukan untuk mengukur kemampuan mengalir serbuk secara langsung adalah dengan uji sifat alir yang meliputi kecepatan alir serbuk dan sudut istirahat (*angle of repose*) yang alatnya dapat dilihat pada gambar 2.5 berikut ini.



Gambar 2.5 Alat uji sifat alir (*powder flowability BEP2*)(Anonim, n.d.)

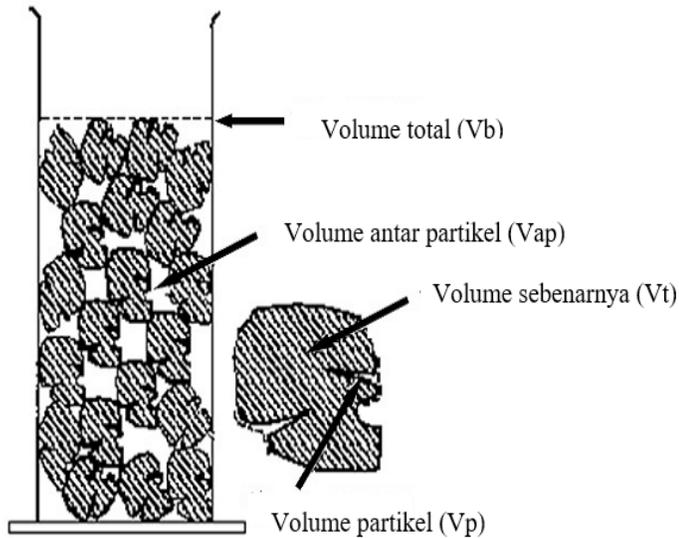
Serbuk diisikan pada corong yang ada pada alat percobaan dalam kondisi bagian bawah yang tertutup. Berikut tutupnya ditarik sehingga serbuk turun dan mengalir sampai habis sampai terbentuk tumpukan serbuk. Dihitung waktu yang dibutuhkan untuk serbuk untuk mengalir sempurna. Waktu yang ditunjukkan merupakan waktu alir dari serbuk. Sedangkan kecepatan alir serbuk dihitung dengan cara massa serbuk dibagi dengan waktu yang dibutuhkan untuk mengalir serbuk dengan satuan gram per detik. Sudut istirahat (*angle of repose*) dihitung dengan rumus : $Tg \alpha = \text{tinggi tumpukan serbuk} / \text{jari-jari tumpukan serbuk}$.

Sebagai contoh, dari alat uji sifat alir di bawah ini, suatu serbuk dengan massa 100 g ini diperoleh waktu untuk mengalir serbuk 5 detik. Timbunan serbuk yang terbentuk setinggi 3 cm dengan diameter timbunan 18 cm (sehingga jari-jari 9 cm). Kecepatan aliran serbuk adalah 100 g/5 detik atau 20 g/detik. Sudut istirahat yang terbentuk dapat dihitung dengan : $Tg \alpha = 3 \text{ cm}/9 \text{ cm}$, sehingga $tg \alpha = 0,33$. Sudut istirahat (α) adalah $18,26^\circ$. Sudut istirahat yang terbentuk ini seringkali disebut dengan sudut istirahat statik. Umumnya untuk mendapatkan suatu hasil yang optimal dibutuhkan serbuk atau granul yang memiliki sudut istirahat sebesar $25 - 40^\circ$.

2. Kerapatan (*density*) serbuk

Apabila suatu serbuk dituangkan kedalam wadah, volume yang menempati wadah tersebut tergantung dari sejumlah faktor seperti ukuran partikel, bentuk partikel dan sifat permukaan. Dalam kondisi normal, partikel yang menempati wadah terdiri dari partikel padat dan ruang antar partikel (rongga atau pori). Partikel padat dimungkinkan juga mempunyai pori antar partikel. Jika serbuk diberikan getaran atau tekanan, partikel akan bergerak relatif terhadap yang lainnya untuk memperbaiki penataannya pada wadah. Pada akhirnya, setelah diberikan getaran atau tekanan suatu kondisi tercapai dimana kepadatan lebih lanjut tidak memungkinkan terjadi lagi tanpa perubahan partikel.

Kondisi ini dapat diilustrasikan pada gambar berikut ini.



Gambar 2.6 Ilustrasi volume yang mempengaruhi kerapatan partikel.

Kerapatan serbuk dipengaruhi oleh volume partikel (*true volume*) dan volume antarpartikel (*interparticle void space*). Kerapatan sebenarnya (*true density, ρ_t*) dari serbuk merupakan bobot per unit volume dari material tanpa adanya rongga udara antar partikel. Oleh sebab itu, jika material memiliki kerapatan sebenarnya 100 g/100 mL, maka 100 gram dari serbuk akan menempati 100 mL yang diasumsikan partikel secara individual mengisi semua bidang tanpa adanya rongga atau pori. Dalam kenyataannya sebagian besar dari partikel tidak mampu mengisi dengan semua bidang pada wadah. Hal ini disebabkan diantaranya karena bentuk partikel yang tidak beraturan yang mengakibatkan terbentuknya rongga antar partikel. Jika suatu serbuk atau partikel mengisi suatu silinder 100 mL dan bobot dari serbuk adalah 70 g maka kerapatan nyata (*bulk density, ρ_b*) adalah 0,7 g/ mL.

Jika 100 mL volume dalam silinder di atas dilakukan pengetapan maka partikel-partikel akan melakukan penataan diri pada silinder tersebut dengan mengisi rongga yang kosong. Sehingga dari 70 gram serbuk di atas volumenya akan berkurang dari 100 mL menjadi 80 mL. Inilah yang disebut dengan bobot jenis mampat (*packed or tapped density, ρ_p*) dengan nilai 0,875 g /mL.

Bobot jenis *bulk* (*bulk density*) dan densitas mampat (*tap density*) dapat ditentukan dengan alat uji bobot mampat (*tap density tester*) seperti gambar 2.7.



Gambar 2.7. Alat uji bobot jenis mampat (sumber: [http://totallaboratoryservices.co.uk/products/svm-tapped-density tester/](http://totallaboratoryservices.co.uk/products/svm-tapped-density%20tester/)).

Bobot jenis *bulk* dapat ditentukan dengan perbandingan antara bobot serbuk yang ditimbang dengan volume, sedangkan bobot jenis mampat merupakan perbandingan antara berat serbuk dengan

volume setelah diuji pengetapan sebanyak 250 ketukan per menit menggunakan alat uji di atas. Sebagai contoh, suatu partikel diisikan kedalam alat uji bobot jenis mampat dengan volume 100 mL setelah ditimbang memiliki bobot 50 g. Bobot jenis *bulk* dari partikel ini adalah 50 g/100 mL, atau 0,5 g/mL. Setelah alat dihidupkan terjadi pengetukan sampai diperoleh volume yang konstan sehingga volume dari partikel berkurang dari 100 mL menjadi 80 mL. Dengan demikian, bobot jenis mampat dari partikel tersebut adalah 50 g/80 mL, atau 0,625 g/mL.

Porositas atau keadaan yang berongga dapat digunakan untuk menerangkan tingkat kerapatan serbuk. Nilai porositas merupakan perbandingan nilai volume antar partikel dengan volume total. Volume total (V) merupakan jumlah dari volume antar partikel (V_p) dan volume partikel (V_r), jadi :

$$V_p = V - V_r$$

Sehingga nilai porositas (e) adalah :

$$e = (V - V_r) / V \times 100\%$$

Semakin besar nilai porositas dari kerapatan serbuk atau granul, pada umumnya mengakibatkan turunnya jumlah obat per tablet sehingga menyebabkan pula turunnya mutu farmakologis sediaan tablet.

Kerapatan serbuk atau granul selama proses pencetakan tablet dapat diperbaiki atau disempurnakan dengan adanya getaran-getaran mesin yang membantu penyusunan partikel-partikel serbuk atau granul tersebut. Proses ini menjadi lebih berhasil apabila didalam serbuk atau granul terdapat sejumlah partikel halus yang dikenal sebagai *finer*. Dalam formulasi sediaan tablet partikel halus ini dikenal sebagai glidan yang juga berperan untuk memperbaiki aliran serbuk atau granul menuju lobang pencetakan pada mesin cetak tablet.

Uji kerapatan serbuk dengan metode pengujian bobot jenis mampat (*tap density tester*) dikatakan juga metode untuk penentuan sifat alir serbuk secara tidak langsung. Ada 2 metode yang seringkali digunakan untuk menentukan sifat alir dari serbuk secara tidak langsung

yaitu Rasio Hausner (*Hausner Ratio*) dan Kompresibilitas Carrs (*Carrs Compressibility*).

1) Rasio Hausner (*Hausner ratio, HR*)

Rasio Hausner merupakan perbandingan antara bobot jenis yang diperoleh setelah uji pemampatan (*tapping*) yang biasa disebut dengan *tap density* dan bobot jenis sebelum uji pemampatan (*bulk density*). Rasio Hausner secara luas telah digunakan untuk menentukan kompresibilitas dari material dan juga dapat memprediksi sifat alir dari material. Hubungan antara rasio Hausner dengan sifat alir serbuk dapat dilihat pada tabel di 2.1. $HR = \text{tap density} / \text{bulk density}$

Tabel 2.1. Hubungan rasio Hausner dengan sifat alir serbuk (Aulton, 2002)

Rasio Hausner	Sifat Serbuk
< 1,28	Serbuk cenderung mudah mengalir
1,28 – 1,57	Kemampuan mengalir serbuk sedang
> 1,57	Serbuk yang kohesif

2) *Carr's Compressibility*

Meskipun rasio Hausner merupakan indikator yang dapat dipercaya untuk memprediksi sifat alir dari serbuk secara tidak langsung tetapi rasio ini tidak mewakili kekompakan (*compaction behaviour*) dari serbuk apabila lebih lanjut akan diproses di industri. Kompresibilitas serbuk secara alternatif dapat menentukan kekompakan dari partikel yang dinyatakan dengan perbedaan antara *tap density* dan *bulk density*, sebagaimana yang didefinisikan oleh Carr (1965) yang dinyatakan dengan rasio.

$$\text{Carr's Compressibility} = \frac{\text{tap density} - \text{bulk density}}{\text{tap density}} \times 100$$

Carr's compressibility yang juga disebut dengan *carr's index* merupakan pengukuran terhadap gaya antar partikel. Jika gaya antar

partikel tinggi maka serbuk akan memiliki *bulk density* rendah karena akan terjadi jembatan antar partikel. Dengan demikian akan diperoleh *Carr's index* dengan nilai yang besar yang disebabkan oleh tingginya perubahan volume akibat proses pengetapan (*tapping*). Sebaliknya, jika gaya antar partikel rendah, partikel akan memiliki afinitas yang rendah antar satu partikel dengan partikel yang lainnya dan akan mengakibatkan kekompakan secara spontan. Dengan kondisi ini, *Carr's index* akan menjadi kecil karena sedikitnya perubahan volume pada *bulk density* yang diakibatkan oleh proses pengetapan.

Nilai *carr's index* yang berikutnya dinyatakan dengan kompresibilitas yang menghasilkan nilai lebih dari 20 % akan cenderung menciptakan jembatan antar partikel pada *hopper* (tempat pengisian serbuk pada mesin cetak tablet), sedangkan serbuk dengan persentase kompresibilitasnya lebih dari 40 % akan sulit untuk keluar dari *hopper*. Berikut adalah tabel persentase *carr's index* yang berhubungan dengan sifat alir dan kompresibilitas material.

Tabel 2.2 Persentase *Carr's index* yang berhubungan dengan sifat material

Carr's index %	Sifat Material
5 – 15	Mudah mengalir – sifat alir granul sangat baik
12 – 16	Mudah mengalir – sifat alir serbuk baik
18 – 21	Sifat alir granul cukup baik
23 – 28	Sifat alir jelek
28 – 35	Serbuk yang kohesif – sifat alir jelek
33 – 38	Serbuk kohesif – sifat alir sangat jelek
> 40	Serbuk yang kohesif – sifat alir sangat jelek sekali

Saat ini rasio Hausner lebih luas digunakan daripada kompresibilitas, meskipun *Carr's compresibility* masih digunakan secara luas untuk mengklasifikasikan jenis-jenis serbuk kedalam sifat alirnya untuk menghasilkan sifat alir yang sangat baik atau jelek. Nilai atau persentase

Carr's compressibility telah digunakan secara efektif yang dikorelasikan untuk mengukur :

- a. Keseragaman ukuran partikel
- b. Keseragaman bentuk partikel
- c. Kekerasan dari partikel
- d. *Bulk density*
- e. Kekohesifan dari partikel
- f. Kandungan lembab
- g. Aliran relatif dari partikel

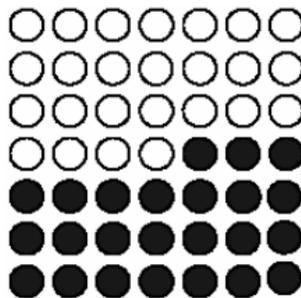
3. Pencampuran serbuk

Pencampuran optimum dari suatu serbuk merupakan prasyarat untuk pembuatan sediaan obat dalam bentuk padat yang melibatkan pencampuran serbuk yang berkontribusi penting dalam mencapai keseragaman kandungan zat aktif. Pemahaman terhadap karakteristik serbuk dan sifat-sifatnya sangat penting untuk mendapatkan tablet dengan kualitas yang diharapkan. Pencampuran merupakan proses penggunaan energi yang menghasilkan suatu distribusi random dari partikel. Beberapa parameter yang mempengaruhi keefisienan pencampuran adalah a) Parameter partikel seperti ukuran partikel, bentuk partikel, distribusi ukuran, densitas partikel, kohesifitas, higroskopisitas dan kekerasan; b) Jenis mixer meliputi lama pencampuran, volume dan pergerakan; c) Kecenderungan terjadinya segregasi dari komponen karena perbedaan densitas.

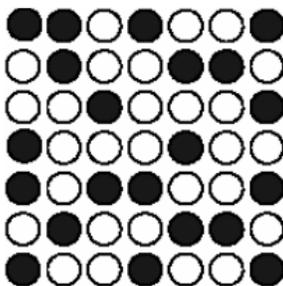
Pencampuran serbuk secara bertahap telah mengalami perubahan paradigma dari proses empiris menjadi proses yang terkontrol secara teliti. Ketika partikel serbuk terdistribusi secara bebas ke dalam masa akan ada pembentukan campuran bebas mengalir (*free flowing*) atau tidak bebas mengalir/kohesif (*non free flowing*) tergantung pada ukuran partikel. Partikel diameter yang lebih besar cenderung bebas mengalir dan partikel berdiameter kecil cenderung kohesif karena gaya antar partikel yang berhubungan dengan partikel individual. Dalam proses

pencampuran ada 3 kemungkinan yang akan terjadi yaitu kondisi awal sebelum pencampuran, pencampuran acak dan pencampuran ideal.

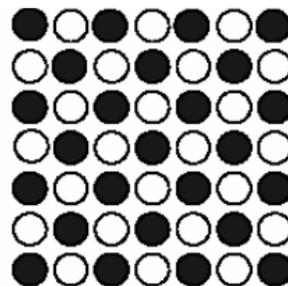
Pencampuran serbuk merupakan kunci untuk manufaktur hampir semua bentuk sediaan padat. Suatu campuran sempurna dari 2 partikel adalah satu di mana setiap kelompok partikel yang diambil dari posisi manapun dalam campuran akan mengandung proporsi yang sama setiap partikel sebagai campuran secara keseluruhan (gambar 2.8). Untuk serbuk, berbeda dengan cairan, ini hampir tidak mungkin tercapai. Semuanya mungkin mencapai derajat maksimum dari acak/random, yaitu suatu campuran yang memungkinkan untuk menemukan partikel dari komponen yang diberikan sama pada semua posisi dalam campuran (gambar 2.8).



a. Kondisi sebelum pencampuran



b. Pencampuran (*random mixing*)



c. Pencampuran ideal

Gambar 2.8 Kemungkinan kondisi yang terjadi dalam proses pencampuran (Sumber: Deveswaran et al., 2009)

Dalam proses pencampuran diharapkan partikel zat aktif terdistribusi secara homogen ke dalam partikel bahan tambahan. Kondisi pencampuran ideal merupakan kondisi yang diharapkan dapat dicapai. Tapi dalam kenyataannya kondisi ideal ini sangat sulit untuk diperoleh sehingga kondisi yang sangat memungkinkan adalah pencampuran acak. Pada pencampuran acak, partikel zat aktif tidak mungkin untuk terdistribusi merata secara ideal untuk mendapatkan kadar 100 % apabila dilakukan penetapan kadar zat aktif. Karena kondisi yang mungkin tercapai adalah pencampuran acak, maka untuk mendapatkan kondisi pencampuran homogen perlu dilakukan proses penetapan kadar zat aktif dengan melakukan sampling mewakili bagian atas, tengah dan bawah. Setelah dilakukan sampling dan ditetapkan kadar zat aktif dihitung nilai persen simpangan baku relatif (% SBR) dengan cara :

$$\% \text{ SBR} = \frac{\text{Simpangan baku}}{\text{Rata-rata}} \times 100$$

Pencampuran dikatakan homogen apabila nilai % SBR kurang dari 5 %.

4. Segregasi atau pemisahan

Semua campuran serbuk memiliki kecenderungan untuk memisah selama prosesing, yang menghasilkan kualitas produk yang rendah. Alasan terjadinya pemisahan adalah (i) perbedaan ukuran partikel, (ii) perbedaan densitas, (iii) interaksi obat dengan eksipien dan (iv) tingkatan aglomerasi.

Jika serbuk terdiri dari 2 material ke duanya memiliki sifat fisik yang sama apabila dicampur dalam waktu yang cukup, pencampuran random akhirnya tercapai. Sayangnya sebagian besar serbuk farmasetik terdiri dari campuran material dengan sifat yang berbeda. Hal ini akan menyebabkan segregasi, dimana partikel dengan sifat yang sama cenderung akan berkumpul bersama sebagai bagian dari serbuk. Apabila serbuk yang tersegregasi dicampur karena waktu pencampuran

bertambah, serbuk tampak tidak bercampur dan keseimbangan tercapai antara aksi dari *mixer* yang mengarahkan random dan tahanan dari partikel dikarenakan segregasi.

Sementara sejumlah faktor dapat mengakibatkan segregasi, perbedaan ukuran partikel merupakan hal yang paling penting dalam serbuk farmasetik. Ada sejumlah mekanisme yang mana segregasi dari perbedaan ukuran partikel dapat terjadi, dan pertimbangan harus diberikan pada kondisi ini pada saat merancang proses farmasetik. Penyebab paling umum dari segregasi dikarenakan perkolasi dari partikel halus. Jika suatu serbuk ditangani dengan cara yang memungkinkan partikel individual bergerak, suatu penataan ulang partikel akan terjadi. Karena perbedaan antara partikel muncul, partikel dari atas akan dapat jatuh. Jika serbuk mengandung partikel dengan ukuran berbeda akan terdapat peluang dari partikel lebih kecil untuk jatuh, dengan demikian akan ada kecenderungan untuk bergerak kebawah yang menyebabkan segregasi. Proses ini dapat terjadi kapan saja pergerakan partikel terjadi, termasuk getaran, pengocokan dan penuangan.

Sebagaimana dinyatakan di atas, perbedaan ukuran partikel merupakan penyebab paling umum terjadinya segregasi dalam serbuk farmasetik. Suatu pengecualian untuk ini adalah apabila satu komponen dari serbuk memiliki ukuran partikel sangat halus (kurang dari $5\ \mu\text{m}$) dan yang lain relatif besar. Dalam kondisi ini, partikel kecil akan menyalut permukaan partikel yang lebih besar dan gaya adhesi akan mencegah segregasi. Ini disebut dengan *ordered mixing* dan dengan menggunakan teknik ini dimungkinkan untuk menghasilkan homogenitas yang lebih besar daripada pencampuran random.

5. Pemilihan alat pencampur

Suatu alat pencampur (mikser) yang ideal adalah harus mampu menghasilkan pengadukan sempurna dalam waktu yang wajar tanpa merusak produk. Selain itu, harus kedap debu, mudah pemeliharaan dan energinya rendah serta mudah dibersihkan. Semua sifat-sifat ini tidak

bisa diperoleh dalam suatu alat tunggal. Pemilihan mikser berdasarkan pada :

- a. Karakteristik serbuk dari konstituen campuran
- b. Persyaratan kualitas produk
- c. Persyaratan proses dan keterbatasan.

Sebagai tambahan, berikut merupakan yang perlu dipertimbangkan untuk menjamin keberhasilan proses pencampuran :

- a. Apakah mikser memiliki fleksibilitas untuk mengatasi ukuran batch yang bervariasi?
- b. Mampukah bejana mikser dipindahkan pada saat produksi berlangsung seperti pemuatan, pencampuran dan pengemasan ?
- c. Apakah mikser memiliki akses yang mudah untuk sampling ?
- d. Seberapa baik mikser mampu memisahkan bahan prosesnya?
- e. Apakah mikser membutuhkan untuk sering dibersihkan? Jika demikian apa standarnya?

Keefektifan mikser tergantung pada serbuk yang akan dicampur, waktu pencampuran, jumlah putaran dari mikser dan faktor lain.

6. Regulasi keseragaman campuran

FDA telah menerbitkan draf panduan untuk analisis keseragaman campuran sebagai persyaratan pengajuan pendaftaran obat baru. FDA menyatakan bahwa ada kebutuhan yang kuat untuk pengujian keseragaman campuran yang rutin setelah validasi proses untuk memastikan keseragaman kandungan dalam campuran. Distribusi obat yang memadai yang diperoleh pada produk akhir belum cukup untuk menyatakan bahwa pencampuran sudah baik, namun harus ditunjukkan dalam campuran juga. Panduan ini memberikan dasar-dasar campuran serbuk dan sampel yang representatif. Sampel didasarkan pada campuran yang disampling dan jika % simbbangan baku relatif (SBR)

kurang dari 1, sampel tersebut lolos uji. Pedoman FDA menyatakan bahwa kriteria USP untuk keseragaman kandungan adalah 85115%. Tetapi standar industri untuk keseragaman pencampuran adalah 90 – 100 %.

Ada beberapa pertanyaan yang perlu dijawab berkaitan dengan keseragaman campuran serbuk:

- a. Bagaimana bisa mendapatkan sampel yang benar-benar representatif jika ukuran partikelnya berukuran berbeda dan dengan bahan yang berbeda?
- b. Bagaimana bisa mendapatkan contoh yang benar berdasarkan metode sampling yang ada?

Untuk mengatasi masalah di atas, perlu dipertimbangkan metode sampling yang akan dilakukan. Ada 2 metode sampling yaitu *Stratified sampling* dan *Nested sampling*.

Stratified sampling adalah proses pemilihan sampel dengan sengaja dari berbagai lokasi dalam lot atau bets atau dari berbagai tahap proses. Tipe ini dikhususkan untuk pencampuran dalam blender atau kompresi yang memiliki risiko yang tinggi atau kegagalan dalam keseragaman kandungan. *Nested sampling* adalah proses pemilihan sampel dari satu lokasi tertentu di dalam sistem.

Untuk mendapatkan sampel yang benar-benar representatif, aturan berikut harus ditekankan.

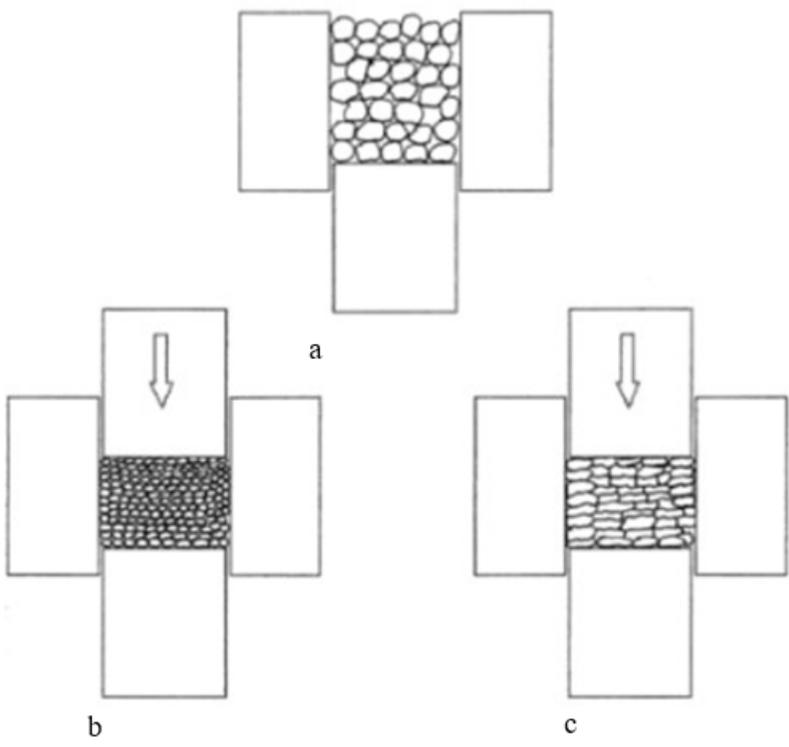
- a. Serbuk harus disampling pada saat bergerak
- b. Seluruh aliran serbuk harus disampling selama interval waktu yang singkat, malahan bagian dari aliran disampling sepanjang waktu.

7. Pemadatan (*compaction*)

Manufaktur tablet, dan serbuk mengalami konsolidasi ketinggian yang lebih rendah melibatkan proses pemadatan serbuk, tujuannya adalah untuk mengubah massa longgar (*incoherent*) dari serbuk

kedalam bentuk padatan tunggal. Pengetahuan tentang perilaku serbuk di bawah tekanan dan cara bagaimana ikatan dibentuk dari partikel, sangat penting untuk rancangan formulasi.

Suatu serbuk dalam wadah diberikan suatu gaya kompresi yang rendah akan mengalami penataan partikel sampai dicapai *tapped bulk density*-nya. Pada akhirnya, suatu kondisi tercapai dimana pemadatan lebih lanjut tidak memungkinkan tanpa perubahan partikel. Jika pada titik ini serbuk yang diberikan mengalami kompresi lebih lanjut, partikel akan berubah secara elastis untuk mengakomodasi induksi tekanan, dan densitas/pemadatan serbuk akan meningkat dengan meningkatnya tekanan. Apabila batas elastis terlampaui, ada perubahan dalam tingkat penurunan volume karena deformasi plastis atau *brittle fracture* dari partikel dimulai (gambar 2.9). Material *brittle* akan mengalami fragmentasi, dan partikel halus yang terbentuk akan tersaring melalui bed untuk memberikan perlindungan sekunder. Material yang mengalami deformasi plastis akan berubah bentuk untuk mengisi rongga dan mungkin juga menunjukkan pengisian rongga dengan perkolasi/penyaringan partikel kecil apabila batas deformasi plastik tercapai dan terjadi *fracture*. Salah satu mekanisme, terdiri dari paling tidak 2 submekanisme dan proses dapat berulang pada partikel sekunder yang dihasilkan oleh *fracture* sampai porositas minimum dan struktur kristalin internal mendukung tekanan kompresi.



Gambar 2.9 Kondisi serbuk pada gaya kompaksi atau pencetakan tablet : (a) penataan serbuk pada lobang cetakan, (b) proses pencetakan yang membentuk gaya antar partikel serbuk dengan ikatan secara elastis sehingga dapat menimbulkan tablet yang dapat pecah kembali (brittle dan fracture), dan (c) ikatan antar partikel pada saat pencetakan tablet dengan ikatan antar partike yang mengalami deformasi plastik sehingga menghasilkan tablet yang kompak.

Kedua proses di atas akan membantu ikatan untuk membentuk suatu kompak tunggal, karena aliran plastik meningkatkan area kontak antara partikel secara irreversible dan fragmentasi menghasilkan permukaan bersih yang mengikat dengan kuat. Produksi kompak yang baik tergantung pada pencapaian area kontak yang tinggi antara permukaan yang tidak terkontaminasi.

Sifat-sifat dari serbuk di atas dimungkinkan dapat berpengaruh pada proses produksi dan formulasi sediaan padat. Berikut adalah ringkasan pengaruh sifat-sifat serbuk terhadap formulasi dan proses produksi sediaan farmasi dalam bentuk padat.

Tabel 2.3 Sifat serbuk yang mempengaruhi formulasi

Sifat	Pengaruh dalam formulasi
Ukuran partikel	Keseragaman kandungan zat aktif, pencampuran
Luas permukaan efektif	Laju disolusi, stabilitas
Bentuk	Sifat alir, pencampuran
Porositas	Keseragaman bobot dan keseragaman kandungan dari tablet dan kapsul
Sifat alir dan kompaktibilitas	Sangat penting untuk optimasi metode manufaktur tablet dan kapsul serta keseragaman kandungan zat aktif

Tabel 2.4 Sifat-sifat serbuk yang mempengaruhi proses produksi

Sifat serbuk	Pengaruh	Permasalahan dalam proses produksi
Kandungan lembab serta ukuran dan distribusi partikel	Sifat adhesi dan kohesi	Pelengketan pada permukaan alat dan jeleknya sifat alir partikel atau serbuk
Bentuk partikel	Gesekan pada dinding alat dan sifat alir material	Aliran material dari hopper (tempat pengisian serbuk pada mesin cetak tablet)

Soal Latihan

1. Uraikan beberapa metode yang dapat dilakukan untuk memperbaiki aliran material untuk produksi sediaan farmasi
2. Suatu serbuk dengan massa 100 g pada saat uji waktu alir diperoleh waktu untuk mengalir serbuk 8 detik. Timbunan serbuk yang terbentuk setinggi 5 cm dengan diameter timbunan 20 cm. Hitunglah:
 - a. Kecepatan alir serbuk
 - b. Sudut istirahat serbuk.
3. Suatu partikel diisikan kedalam alat uji bobot jenis mampat dengan volume 100 mL setelah ditimbang memiliki bobot 50 g. Setelah dilakukan uji tapping volume tapping yang diperoleh adalah 70 mL. Hitunglah :
 - a. Carrs Indeks
 - b. Faktor Hausner
 - c. Bagaimana kriteria sifat alir partikel diatas?



UNIVERSITAS
ISLAM
INDONESIA

BAB 3

STUDI PRAFORMULASI

Capaian Pembelajaran

Mahasiswa memahami dan mengaplikasikan konsep praformulasi sediaan tablet yang meliputi penentuan sifat fisikokimia zat aktif dan inkompatibilitasnya sebagai langkah awal dalam mengembangkan sediaan tablet.

A. Pendahuluan

Studi pre-formulasi berkembang pada tahun 1950 dan awal 1960. Studi pre-formulasi adalah langkah pertama dalam pengembangan sediaan farmasi secara rasional dengan cara mengkaji sifat fisik dan kimia dari zat aktif dan bila digabungkan dengan eksipien. Tujuan keseluruhan dari studi preformulasi adalah untuk mendapatkan informasi yang berguna bagi seorang formulator dalam mengembangkan bentuk sediaan yang stabil dan memiliki ketersediaan hayati yang baik serta dapat diproduksi secara massal. Studi pre-formulasi dirancang untuk mendapatkan semua data yang diperlukan terutama sifat fisikokimia, fisika-mekanik dan sifat-sifat farmasetika dari zat aktif, bahan tambahan dan bahan kemasan.

Studi praformulasi bertujuan untuk: (1) Mengembangkan sediaan farmasi yang elegan (stabil, efektif dan aman); (2) Memahami gambaran fisik zat aktif sebelum pengembangan sediaan; dan (3) Merupakan langkah awal dalam pengembangan sediaan yang rasional dari zat aktif sebelum pemilihan bentuk sediaan. Target dari studi praformulasi meliputi: (1) Untuk menetapkan parameter fisiko-kimia dari senyawa kimia baru (praformulasi penemuan obat); (2) Untuk menetapkan karakteristik fisik; (3) Untuk menetapkan profil tingkat kinetik (praformulasi dalam penemuan obat); (4) Untuk menentukan

kompatibilitas zat aktif dengan eksipien; dan (5) Untuk memilih bentuk sediaan yang tepat dari zat aktif.

Sebelum dilakukan formulasi dari zat aktif menjadi bentuk sediaan, penting dilakukan karakterisasi sifat fisik dan kimia dari zat aktif tersebut. Studi preformulasi dan lainnya memberikan jenis-jenis informasi yang dibutuhkan untuk menggambarkan zat aktif. Informasi ini memberikan acuan untuk kombinasi obat dan bahan tambahan dalam pembuatan atau pabrikasi bentuk sediaan. Praformulasi didesain untuk mengidentifikasi sifat-sifat fisikokimia dari zat aktif dan eksipien yang mempengaruhi desain formulasi, metode manufaktur dan sifat farmakokinetik-biofarmasetika dari produk yang dihasilkan.

Studi praformulasi merupakan tahap pertama dalam mendesain atau memformula suatu sediaan tablet. Preformulasi merupakan upaya untuk mengoptimasi suatu formula obat yaitu dengan cara determinasi sifat-sifat fisika dan kimia yang diperlukan dalam formulasi sediaan yang stabil, efektif dan aman. Kemungkinan interaksi dengan komponen lain juga perlu diperhatikan. Salah satu sifat fisikokimia yang perlu diperhatikan untuk pengembangan adalah desain formula. Contohnya metode produksi, sifat obat dan eksipien. Jadi studi praformulasi ini merupakan pengkajian terhadap sifat fisikokimia dari obat dalam bentuk tunggal atau kombinasi obat dengan eksipien yang mempengaruhi desain formulasi, metode manufaktur, sifat farmakokinetik dan biofarmasetika dari produk. Tidak semua parameter praformulasi yang perlu ditentukan untuk setiap senyawa baru.

Tujuan utama praformulasi adalah untuk mendapatkan pendekatan formulasi yang rasional, memaksimalkan usaha formulasi serta mendapatkan kualitas dan penampilan produk yang optimal. Informasi ini kemudian memberikan kerangka untuk kombinasi obat dengan ingredien farmasetika dalam pembuatan bentuk sediaan. Parameter praformulasi meliputi karakteristik fisik dan kimia yaitu:

1. Karakteristik fisik yaitu:
 - a. Sifat organoleptik

- b. Karakteristik bulk, meliputi:
 - i). Karakteristik solid
 - ii). Sifat air
 - iii). Densitas
 - iv). Kompresibilitas
 - v). Polimorfi
 - vi). Higroskopisitas
 - c. Analisis kelarutan, meliputi:
 - i). Konstanta ionisasi (pKa)
 - ii). Koefisien partisi
 - iii). Solubilisasi
 - iv). Efek termal
 - v). Pengaruh ion (Ksp)
 - vi). Disolusi
 - d. Analisis stabilitas, meliputi:
 - i). Stabilitas larutan
 - ii). Stabilitas padat
 - iii). Kompatibilitas obat dengan eksipien
2. Karakteristik kimia yaitu:
- a. Hidrolisis
 - b. Oksidasi
 - c. Fotolisis
 - d. Rasemisasi
 - e. Polimerisasi
 - f. Dekomposisi enzim

B. Karakteristik Fisik

1. Organoleptik

Kajian praformulasi harus dimulai dengan deskripsi zat aktif. Warna, bau dan rasa obat baru harus dicatat dengan menggunakan terminologi deskriptif. Terminologi standar penting untuk ditetapkan supaya tidak membingungkan ilmuwan yang menggunakan istilah

yang berbeda untuk menggambarkan properti yang sama. Warna semua betas awal obat baru harus dicatat dengan menggunakan terminologi deskriptif. Rekaman warna dari batch awal sangat berguna dalam menetapkan spesifikasi yang tepat untuk produksi nanti. Tabel 3.1 menyajikan terminologi untuk menggambarkan sifat organoleptis dari serbuk farmasetik.

Tabel 3.1 Terminologi untuk menggambarkan sifat organoleptik serbuk farmasetis (Desu, Vaishnavi, Divya, & Lakshmi, 2015).

Warna	Bau	Rasa
Putih keputatan	Tajam	Asam
Kuning krim	Sulfur	Pahit
Coklat	Buah-buahan	Lembut
Berkilauan	Aromatik	Pedas
	Tidak berbau	Manis
		Tidak Berasa

2. Karakteristik Bulk

a. Karakteristik padatan

Serbuk adalah partikel padat atau butiran yang dikelilingi oleh udara (atau cairan lainnya) serta kombinasi padat dan kombinasi cairan yang secara signifikan mempengaruhi sifat bulk serbuk. Ini merupakan karakteristik yang paling menyulitkan karena jumlah cairan bisa sangat bervariasi. Serbuk dapat diprediksi kemampuan mengalirnya karena banyak faktor yang dapat mengubah sifat reologinya. Karakteristik fisik partikel, seperti ukuran, bentuk, sudut istirahat, variasi ukuran dan kekerasan semuanya akan mempengaruhi sifat aliran. Faktor eksternal seperti kelembaban, lingkungan, getaran dan mungkin udara yang terperangkap dalam partikel akan memunculkan masalah.

Sifat kimia dan fisik zat aktif dipengaruhi oleh distribusi dan bentuk ukuran partikelnya. Pengaruhnya tidak hanya pada sifat fisik bahan obat padat tetapi juga dalam beberapa kasus yang berhubungan

dengan sifat biofarmasetika. Misalnya, ketersediaan hayati griseofulvin dan fenasetin berhubungan langsung dengan distribusi ukuran partikel obat ini. Secara umum telah diketahui bahwa obat-obatan sukar larut dalam air yang menunjukkan disolusi merupakan kecepatan pembatas (dissolution rate-limiting step) dalam proses absorpsi akan lebih baik ketersediaan hayatinya bila diberikan apabila zat aktif dikurangi ukuran partikelnya dibandingkan zat aktif dalam bentuk kasar. Ukuran partikel juga berperan dalam homogenitas produk akhir tablet. Bila ada perbedaan ukuran yang besar antara komponen aktif dan excipien, maka akan sulit untuk dicampur secara merata selama tahap pemrosesan selanjutnya.

b. Sifat alir

Sifat aliran serbuk sangat penting dalam proses pencetakan tablet. Serbuk atau granul harus memiliki sifat alir yang baik untuk menjamin pencampuran yang efisien dan keseragaman bobot yang memenuhi persyaratan pada tablet yang dicetak. Jika zat aktif diidentifikasi pada tahap pre-formulasi tidak dapat mengalir dengan baik, permasalahan dapat diatasi dengan memilih excipien yang sesuai. Dalam beberapa kasus, serbuk mungkin harus dilakukan prekompresi atau digranulasi untuk memperbaiki sifat alirnya. Beberapa metode yang dilakukan untuk menentukan sifat alir ini diantaranya adalah sudut istirahat, kecepatan alir dan indeks kompresibilitas. Perubahan ukuran dan bentuk partikel menjadi lebih seragam sudah terbukti menghasilkan sudut istirahat yang lebih kecil dan indeks carr yang lebih kecil.

Sudut Istirahat. Sudut maksimum yang terbentuk antara permukaan tumpukan serbuk dan permukaan horisontal disebut dengan sudut istirahat. Untuk sebagian besar serbuk farmasi, nilai sudut istirahat berkisar antara 25 sampai 45 °, dengan nilai yang lebih rendah menunjukkan karakteristik aliran yang lebih baik.

$$\text{Tg } \alpha = h/r$$

α , adalah sudut istirahat; h, adalah tinggi timbunan serbuk; dan r, adalah jari-jari yang terbentuk dari timbunan serbuk.

c. Densitas

Rasio massa dengan volume dikenal dengan densitas. Jenis-jenis dari densitas adalah: (1) Densitas bulk, diperoleh dengan mengukur volume massa yang melewati ayakan; (2) Densitas setelah pengetukan (*tapping*), diperoleh secara mekanis secara pengetukan (*tapping*) yang diukur dari suatu silinder yang mengandung serbuk; dan (3) Densitas sebenarnya (*true density*) merupakan densitas sebenarnya dari bahan padat. Densitas granul dapat mempengaruhi kompresibilitas, porositas tablet, disintegrasi dan disolusi.

d. Kompresibilitas

Kompresibilitas serbuk didefinisikan sebagai kemampuan untuk menurunkan volume di bawah tekanan dan kompaktilitas sebagai kemampuan bahan serbuk untuk dicetak menjadi tablet dengan kekuatan rentang (*tensile strength*) yang ditentukan. Metode ini dapat digunakan untuk memprediksi sifat aliran berdasarkan pengukuran densitas yang ditentukan dengan Indeks Carrs.

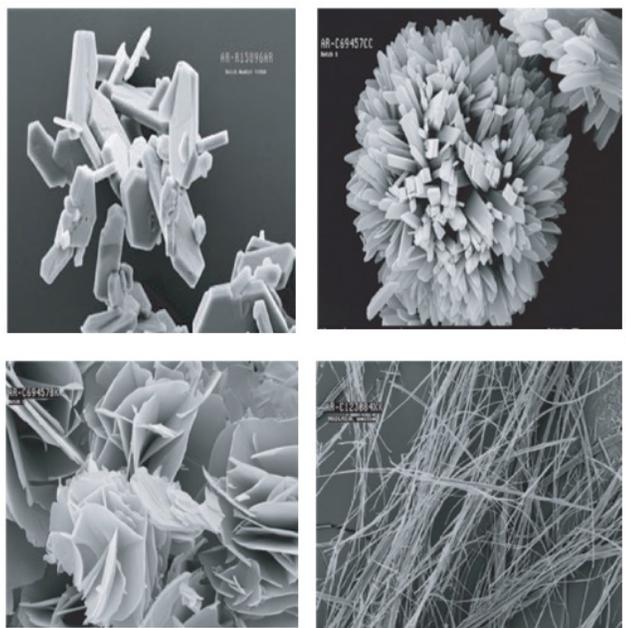
$$\text{Indeks Carrs} = \frac{\text{Densitas tapping} - \text{Densitas bulk}}{\text{Densitas tapping}} \times 100$$

e. Kristalinitas

Umumnya sebagian besar obat berada dalam keadaan padat. Sangat sedikit yang berada dalam keadaan cair seperti asam valproat dan bahkan lebih sedikit dalam bentuk gas seperti beberapa anestesi umum. Struktur kristal adalah susunan yang unik dari atom dalam kristal. Sifat fisik yang dipengaruhi oleh sifat solid-state dapat mempengaruhi pilihan sistem penghantaran dan aktivitas obat. Partikel kristal dikarakteristikan oleh struktur eksternal dan internal. Kristal

habit menggambarkan bentuk eksternal kristal, sedangkan keadaan polimorfik mengacu pada susunan molekul yang pasti di dalam kisi kristal. Kristalisasi selalu digunakan sebagai langkah terakhir untuk pemurnian zat padat. Penggunaan pelarut dan kondisi pemrosesan yang berbeda dapat mengubah habit partikel rekristalisasi, selain memodifikasi keadaan polimorfik padatan.

Morfologi kristal atau habit sangat penting karena mempengaruhi banyak sifat dari senyawa. Sebagai contoh, sifat aliran, kekompakan dan stabilitas telah ditemukan tergantung pada morfologi kristal. Memperbaiki bentuk serbuk menjadi bundar akan meningkatkan kemampuan mengalir dari partikel dan porositas dari serbuk akan berkurang. Serbuk berbentuk jarum memiliki sifat kompresi yang tidak baik. Senyawa dengan perbedaan morfologi kristal juga menunjukkan perbedaan kecepatan disolusi dan ketersediaan hayati. Gambar dibawah ini menunjukkan scanning electron micrograph dari berbagai morfologi kristal yang ditemukan pada beberapa bahan obat.



Gambar 3.1 Mikrograf SEM dari beberapa morfologi kristal.

f. Polimorfi

Banyak bahan obat mempunyai lebih dari satu bentuk polimorfi. Bentuk ini ditentukan dengan kondisi tertentu selama tahapan kristalisasi. Meskipun bahan ini secara kimia identik, bentuk polimorfi yang berbeda dari senyawa dihubungkan dengan perbedaan energi bebas, dan oleh sebab itu memiliki sifat fisika yang berbeda yang dapat secara bermakna mempengaruhi kualitas produk. Sifat-sifat ini meliputi perbedaan kelarutan dan disolusi (mempengaruhi ketersediaan hayati), stabilitas bahan padat (mempengaruhi potensi), karakteristik deformasi (mempengaruhi kompartibilitas), serta ukuran dan bentuk partikel (mempengaruhi densitas serbuk dan sifat aliran). Bentuk dengan energi paling rendah lebih stabil dari pada yang lainnya.

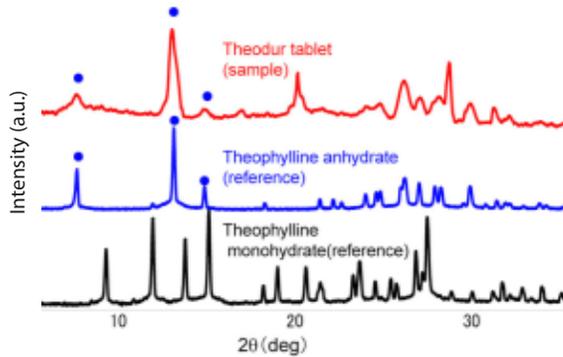
Sifat polimorfi dan amorf berdasarkan pada struktur internal dari suatu bahan padat atau material obat yang dapat diklasifikasikan secara luas sebagai salah satunya dalam bentuk kristal dan bentuk amorf. Keberadaan material solid dalam lebih dari satu bentuk kristal disebut dengan polimorfi. Bentuk polimorfi ini pada umumnya dibagi atas bentuk stabil dan meta stabil. Bentuk stabil dikenal sebagai kristal sedangkan bentuk meta stabil lebih populer dengan sebutan amorf. Bentuk amorf umumnya tidak stabil karena dalam proses pembuatan atau proses penyimpanannya bentuk ini dapat berubah menjadi bentuk kristal yang lebih stabil. Walaupun bentuk amorf umumnya lebih mudah larut sehingga efek bioavailabilitas lebih besar tetapi karena sifatnya yang dapat mengalami perubahan bentuk menjadi bentuk yang stabil maka disarankan untuk tidak menggunakan kristal amorf dalam sediaan farmasi.

Bentuk kristal dan amorf merupakan faktor penting dalam formulasi bahan obat. Bentuk polimorfi biasanya menunjukkan perbedaan sifat fisikokimia meliputi titik lebur dan kelarutan. Diperkirakan bahwa paling sedikit dari seluruh senyawa organik menunjukkan polimorfi. Sebagai tambahan bentuk polimorfi, senyawa mungkin berada dalam bentuk non kristal atau amorf. Energi yang

dibutuhkan untuk satu molekul obat untuk keluar dari bentuk kristal lebih besar dari pada energi yang dibutuhkan dari serbuk amorf. Oleh sebab itu, bentuk amorf dari senyawa selalu lebih larut dari pada bentuk kristal.

Transformasi polimorfi dapat terjadi selama proses farmasetik seperti pengurangan ukuran partikel, granulasi basah, pengeringan dan bahkan selama proses pencetakan. Evaluasi struktur kristal, polomorfi dan solvat penting dilakukan dalam praformulasi. Perubahan karakteristik dari kristal dapat mempengaruhi ketersediaan hayati dan stabilitas fisik dan kimia sehingga dapat memiliki implikasi penting dalam fungsi proses bentuk sediaan. Sebagai contoh, bentuk ini menjadi faktor yang berkaitan erat terhadap formulasi tablet karena berkaitan erat dengan sifat aliran dan kekompakannya. Ada perbedaan pada sifat individual dari polimorfi seperti kelarutan, ukuran partikel, densitas, kekerasan dan karakteristik kompresi.

Bentuk polimorfi menunjukkan suatu tingkat energi yang rendah memiliki titik lebur yang lebih tinggi dan bahkan menunjukkan kelarutan yang rendah dalam air. Ini disebut dengan bentuk stabil. Bentuk lainnya disebut metastabil. Bentuk metastabil memiliki energi yang lebih tinggi sehingga titik leburnya lebih rendah, dengan demikian menunjukkan kelarutan yang lebih rendah dalam air. Sebagai contoh ada 3 bentuk polimorfi dari kloramfenikol yaitu bentuk A, B dan C. Bentuk B menunjukkan ketersediaan hayati yang paling baik dan bentuk A tidak aktif secara biologis. Keberadaan sifat-sifat ini secara tepat ditentukan dengan teknik kristalografi optik, hot stage microscopy, analisis thermal, spektroskopi inframerah dan difraksi sinar X. Gambar 3.1 menyajikan perbedaan antara pola difraksi sinar X dari serbuk teofilin mohohidrat, serbuk teofilin anhidrat dan tablet Theo-Dur yang mengandung teofilin.



Gambar 3.2 Perbandingan pola difraksi sinar X antara serbuk teofilin monohidrat, serbuk teofilin anhidrat dan tablet Theo-Dur (sumber: Namatame & Sato, 2013)

Teofilin memiliki 2 bentuk pseodopolimorfik yaitu bentuk monohidrat dan anhidrat. Gambar 3.1 menunjukkan profil XRD untuk sampel referensi teofilin monohidrat dan teofilin anhidrat dan sampel uji tablet Theo-Dur. Posisi sudut puncak tablet Theo-Dur untuk sampel uji cocok dengan theophylline anhydrate, yang menunjukkan bahwa tablet tersebut mengandung teofilin anhidrat.

Obat dapat berada hanya sebagai polimorfi atau satu molekul atau gabungan keduanya. Pada jenis gabungan yang mana molekul pelarut bergabung dalam kisi-kisi kristal dari padatan yang disebut sebagai solvat dan pelarut terperangkap sebagai pelarut kristalisasi. Solvat dapat berada dalam bentuk kristal yang berbeda yang disebut dengan pseodopolimorfi. Apabila pelarut bergabung dengan yang bergabung dengan obat adalah air, pelarut disebut sebagai hidrat.

Hidrat secara umum seringkali disebut bentuk solvat dari obat. Dari observasi yang dilakukan dalam skala besar bentuk anhidrat dari obat memiliki kelarutan lebih tinggi dalam air daripada bentuk hidrat. Sebagai contoh kelarutan dalam air dari teofilin dan ampisilin sebagian besar lebih tinggi, oleh sebab itu obat-obat ini memiliki kelarutan lebih cepat dan menunjukkan ketersediaan hayati yang lebih baik bila dibandingkan dengan bentuk monohidrat dan trihidratnya.

g. Higrokopisitas

Banyak senyawa dan garam sensitif terhadap adanya uap air atau lembab. Ketika senyawa berinteraksi dengan uap air, mereka mempertahankan air dengan adsorpsi permukaan, kondensasi kapiler, dan reaksi kimia. Kelembaban juga merupakan faktor penting yang dapat mempengaruhi stabilitas obat dan formulasinya. Penyerapan molekul air ke obat (atau eksipien) dapat menyebabkan hidrolisis. Dalam situasi ini, dengan penyerapan pada campuran obat-eksipien, molekul air dapat mengionisasi salah satu atau keduanya dan menginduksi reaksi. Sebagai contoh, telah dilaporkan bahwa amina primer, bila dicampur dengan laktosa ternyata stabil meskipun disimpan pada suhu 90 ° C selama 12 minggu. Namun, saat percobaan dilakukan dengan adanya kelembaban, terjadi degradasi secara ekstensif. Sifat lain seperti struktur kristal, aliran serbuk, pemadatan, lubrisitas, laju disolusi dan permeabilitas film polimer juga dapat dipengaruhi oleh adsorpsi air.

3. Analisis Kelarutan

Kelarutan merupakan sifat fisik-kimia yang penting dari zat aktif terutama kelarutan dalam air. Obat harus memiliki kelarutan yang baik dalam air dalam kisaran pH fisiologis dari 1 sampai 8 untuk keampuhan efek terapeutiknya. Untuk obat yang masuk ke sirkulasi sistemik, untuk memberikan efek terapeutik, obat ini harus pertama kali menjadi larutan. Jika kelarutan zat aktif kurang dari yang diinginkan, harus dilakukan upaya untuk meningkatkan kelarutannya. Kelarutan yang buruk (<10mg / ml) dapat mengakibatkan penyerapan yang tidak lengkap atau tidak menentu pada pH 1-7 dengan suhu 37oC. Pengetahuan tentang dua sifat mendasar untuk senyawa baru adalah: (1) Kelarutan intrinsik (C_0); dan (2) Konstanta disosiasi (pK_a).

a. Konstanta Ionisasi (pK_a)

Kebanyakan obat mengandung asam lemah atau basa lemah dan, dalam larutan, bergantung pada nilai pH, ada sebagai bentuk terionisasi atau tidak terionisasi. Bentuk yang tidak terionisasi lebih

mudah larut dalam lipid dan karenanya lebih mudah diabsorpsi. Absorpsi obat asam lemah atau basa lemah pada saluran cerna berhubungan dengan fraksi obat dalam larutan yang tidak terionisasi. Faktor-faktor yang penting dalam absorpsi senyawa asam dan basa lemah adalah pH pada tempat absorpsi, konstanta ionisasi, dan kelarutan lipid dari bentuk yang tidak terionisasi. Faktor-faktor ini dikenal dengan teori partisi pH. Konsentrasi relatif dari bentuk yang tidak terionisasi dan terionisasi dari obat asam lemah atau basa lemah dalam larutan pada pH tertentu dapat dengan mudah dihitung dengan menggunakan persamaan Henderson-Hasselbalch:

$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{bentuk tak terionkan}]}{[\text{bentuk terionkan}]} \quad \text{untuk asam lemah}$$

$$pH = pK_a + \log \frac{[\text{bentuk terionkan}]}{[\text{bentuk tak terionkan}]} \quad \text{untuk basa lemah}$$

b. Koefisien Partisi

Lipofilisitas dari senyawa organik biasanya dijelaskan dalam bentuk koefisien partisi; log P, yang dapat didefinisikan sebagai rasio konsentrasi senyawa tak terionkan, pada keseimbangan, antara fase organik dan berair:

$$P_{o/w} = \left(\frac{C_{\text{minyak/air}}}{C_{\text{air/minyak}}} \right)_{\text{kesetimbangan}}$$

atau

$$\log P = \frac{[\text{senyawa tak terionkan}]_{\text{fasa minyak}}}{[\text{senyawa tak terionkan}]_{\text{fasa air}}}$$

Rasio ini dikenal sebagai koefisien partisi atau koefisien distribusi dan pada dasarnya tidak bergantung pada konsentrasi larutan encer dari bentuk zat terlarut tertentu. Log P = 0 berarti senyawa tersebut sama larut dalam air dan dalam pelarut organik. Jika senyawa

tersebut memiliki log P = 5, maka senyawa tersebut 100.000 kali lebih mudah larut dalam pelarut organik. Log P = -2 berarti senyawa tersebut 100 kali lebih larut dalam air, yaitu cukup hidrofilik. Obat yang memiliki nilai P jauh lebih besar dari 1 diklasifikasikan sebagai lipofilik, sedangkan yang memiliki koefisien partisi kurang dari 1 menunjukkan adanya obat hidrofilik. Lipid yang terjadi pada membran hidup sangat kompleks dan sulit didapat dalam bentuk murni. Indikasi kelarutan lipida relatif dapat diperoleh dengan menentukan bagaimana zat aktif mendistribusikan dirinya di antara air dan pelarut organik yang tidak bercampur. Bila zat terlarut ditambahkan ke dua cairan tak bercampur yang bersentuhan satu sama lain, ia akan mendistribusikan dirinya di antara dua fase dalam rasio tetap. Rasio ini dikenal sebagai koefisien partisi, atau koefisien distribusi, dan pada dasarnya bebas dari konsentrasi larutan encer dari bagian zat terlarut tertentu. Berbagai pelarut organik seperti kloroform, eter, amil asetat, isopropilmyristat, karbon tetraklorida, dan n-oktanol dapat digunakan untuk menentukan koefisien partisi.

c. **Disolusi**

Dalam banyak kasus, laju disolusi dalam cairan pada tempat absorpsi, adalah langkah pembatas laju dalam proses absorpsi. Hal ini berlaku untuk obat yang diberikan secara oral dalam bentuk sediaan padat seperti tablet, kapsul, dan suspensi serta obat yang diberikan intra muskular dalam bentuk pelet atau suspensi. Ada 2 jenis disolusi yaitu: (1) Disolusi intrinsik; dan (2) disolusi partikulat.

Disolusi Intrinsik

Laju disolusi padatan dalam dapat dijelaskan dengan persamaan Noyes-Nernst:

$$dC/dt = \frac{DA(C_s - C)}{hv}$$

dC/dt = kecepatan disolusi; D = koefisien difusi; A = area permukaan padatan yang terlarut; C_s = konsentrasi zat terlarut pada lapisan difusi atau kelarutan minimal zat aktif dalam pelarut; C =

konsentrasi zat aktif yang terlarut dalam medium; h = tebal lapisan difusi; dan v = volume media disolusi.

Selama fase awal disolusi, $C_s \gg C$ dan pada dasarnya sama dengan kelarutan saturasi S . Area permukaan A dan volume V dapat dianggap konstan. Pada kondisi ini dan pada suhu dan pengadukan konstan, persamaan dikurangi menjadi:

$$dC / dt = KS$$

dimana, $K = AD/hV = \text{konstan}$.

Kecepatan disolusi seperti yang dinyatakan dalam persamaan disebut kecepatan disolusi intrinsik dan merupakan karakteristik dari setiap senyawa padat dalam pelarut tertentu dalam kondisi hidrodinamik tetap. Kecepatan disolusi intrinsik dalam volume pelarut yang tetap umumnya dinyatakan sebagai $mg \text{ terlarut} \times (\text{min}^{-1} \text{cm}^{-2})$. Pengetahuan tentang nilai ini membantu ilmuwan preformulasi dalam memprediksi apakah disolusi merupakan kecepatan pembatas (rate-limited) pada absorpsi.

Disolusi Partikulat

Disolusi partikulat akan menentukan disolusi obat pada area permukaan yang berbeda. Digunakan untuk mempelajari pengaruh ukuran partikel, luas permukaan dan pencampuran dengan eksipien terhadap disolusi. Jadi, jika ukuran partikel tidak berpengaruh terhadap disolusi maka metode lain seperti penambahan surfaktan akan dipertimbangkan.

4. Studi Stabilitas

a. Inkompatibilitas Secara Umum

Bila kita mencampur dua atau lebih zat aktif dan / atau eksipien satu sama lain, jika kedua bahan ini menimbulkan efek yang berlawanan dan mempengaruhi keselamatan, kemanjuran dan penampilan maka mereka dikatakan tidak kompatibel.

b. Inkompatibilitas Obat dan Eksiipien

Dalam bentuk sediaan tablet obat tersebut bercampur dengan satu atau lebih eksiipien yang dimungkinkan bisa mempengaruhi stabilitas obat. Pengetahuan tentang interaksi obat-eksiipien sangat berguna bagi formulator dalam memilih eksiipien yang sesuai. Untuk obat baru atau eksiipien baru, ahli preformulasi harus memperoleh informasi yang dibutuhkan. Tablet biasanya mengandung bahan pengikat, penghancur, pelubrikan, dan pengisi. Studi kompatibilitas obat dan eksiipien meliputi:

- Stabilitas bentuk sediaan bisa dimaksimalkan. Setiap interaksi fisika atau kimia antara obat dan eksiipien dapat mempengaruhi bioavailabilitas dan stabilitas obat.
- Studi ini membantu menghindari masalah yang mungkin terjadi. Dengan melakukan studi kompatibilitas obat dan eksiipien bisa diketahui kemungkinan reaksi sebelum memformulasi bentuk sediaan sampai menjadi produk akhir.
- Studi ini menjembatani penemuan obat dan pengembangan obat. Penemuan obat bisa mendapatkan senyawa kimia baru. Senyawa ini akan menjadi produk obat setelah diformulasi dan diproses dengan eksiipien.
- Dengan menggunakan data studi kompatibilitas obat dengan eksiipien kita bisa memilih jenis eksiipien yang sesuai dengan senyawa kimia baru yang diperoleh dalam penemuan obat. Data studi kompatibilitas obat dan eksiipien sangat penting untuk pendaftaran penemuan obat baru. Sekarang, USFDA telah mewajibkan mengirimkan data studi kompatibilitas obat dan eksiipien untuk formulasi baru sebelum persetujuannya.

Teknik analisis yang dilakukan untuk mendeteksi kompatibilitas obat dengan eksiipien adalah:

1. Metode analisis termal
 - a. *Differential Scanning Calorimetry* (DSC)
 - b. *Differential Thermal Analysis* (DTA)

2. Studi stabilitas yang dipercepat
3. Spektroskopi FT-IR
4. *Diffuse Reflectance Spectroscopy* (DRS)
5. Kromatografi
 - a. *Self Interactive Chromatography* (SIC)
 - b. *Thin Layer Chromatography* (TLC)
 - c. *High Performance Liquid Chromatography* (HPLC)

C. KARAKTERISTIK KIMIA

1. Hidrolisis

Hidrolisis melibatkan serangan nukleofilik kelompok labil. Misalnya, Lactam > Ester > Amide > Imide. Bila serangan ini dilakukan dengan pelarut selain air maka dikenal sebagai solvolysis. Hidrolisis umumnya mengikuti kinetika orde 2 karena ada 2 spesies bereaksi yaitu air dan zat aktif. Dalam larutan berair, apabila air berlebih, reaksinya mengikuti orde 1.

Kondisi yang mengkatalisis pemecahan adalah:

- a. Adanya ion hidroksil
- b. Adanya ion hidrida
- c. Adanya ion divalent
- d. Panas
- e. Cahaya
- f. Hidrolisis ionik
- g. Polaritas larutan dan kekuatan ionik
- h. Konsentrasi obat yang tinggi

Hidrolisis dapat dicegah dengan cara:

- a. Pengaturan pH

Sebagian besar obat ampuh bersifat asam lemah atau basa lemah, yang lebih mudah larut saat terionisasi sehingga ketidakstabilannya akan meningkat. Pengaturan pH dapat dilakukan dengan: (1) Memformulasi larutan obat mendekati pH kestabilan optimumnya; (2) Penambahan pelarut yang larut

- air dalam formulasi; dan (3) Konsentrasi buffer optimum untuk menekan ionisasi.
- b. Penambahan surfaktan
Surfaktan nonionik, kationik & anionik menstabilkan obat terhadap katalisis.
- c. Garam dan ester
Kelarutan farmasetik yang mengalami hidrolisis ester dapat dikurangi dengan membentuk garam yang tidak larut atau ester obat, misalnya ester fosfat clindamisin
- d. Penyimpanan dengan desikator
- e. Penggunaan senyawa kompleks

2. Oksidasi

Oksidasi merupakan jalur yang sangat umum untuk degradasi atau penguraian obat dalam formulasi sediaan cair dan padat. Oksidasi terjadi dalam dua cara yaitu: (1) Autooksidasi; dan (2) Proses rantai radikal bebas.

Autooksidasi merupakan suatu reaksi suatu material dengan molekul oksigen yang menghasilkan radikal bebas dengan pemecahan ikatan hemolitik dari ikatan kovalen. Radikal ini sangat tak jenuh & mudah mengambil elektron dari zat lainnya yang menyebabkan oksidasi. Autooksidasi terjadi pada oksigen molekul padat yang harus dapat berdifusi melalui kisi kristal ke lokasi yang dikenai. Oleh karena itu morfologi kristal dan pengemasan adalah parameter penting untuk menentukan kinetika oksidasi. Sedangkan proses rantai radikal bebas meliputi; inisiasi, propagasi, dekomposisi hidroperoksida dan terminasi.

Gugus fungsi yang sangat rentan dengan terjadinya oksidasi adalah alkena, kelompok aromatik yang tersubstitusi (toluena, fenol, anisol), eter, tioeter dan amina. Faktor-faktor yang mempengaruhi oksidasi adalah:

- a. Konsentrasi oksigen
- b. Cahaya

- c. Logam berat yang secara khusus memiliki dua atau lebih valensi (misalnya tembaga, besi, nikel, kobal)
- d. Hidrogen dan ion hidroksil
- e. Suhu

Berikut adalah yang dapat mencegah terjadinya oksidasi:

- a. Mengurangi kandungan oksigen
Degradasi oksidatif obat terjadi dalam larutan berair, sehingga kandungan oksigen dapat diturunkan dengan air mendidih
- b. Penyimpanan dalam kondisi gelap dan sejuk
- c. Penambahan antioksidan yang berfungsi mengurangi kerja oksidatif dan penghambat rantai dekomposisi yang disebabkan radikal. Senyawa antioksidan yang larut dalam minyak bertindak sebagai akseptor radikal bebas dan menghambat proses rantai radikal bebas. Contohnya adalah: hidrokuinon, propil galat, butylated hydroxyl toluene (BHT), lesitin dan -tokoferol. Sedangkan antioksidan yang larut air secara langsung mencegah oksidasi obat, contohnya: natrium metabisulfit, natrium bisulfit, asetil sistein, asam askorbat, natrium tiosulfat, sulfur dioksida, asam tioglikolat dan tiogliserol.
- d. Penambahan senyawa pengkhelat
Senyawa ini membentuk kompleks dengan jumlah sedikit ion logam berat dan inaktifasi aktifitas katalisnya. Contohnya EDTA, asam sitrat, asam tartrat.
- e. Pengaturan pH
Pengaturan pH berfungsi untuk mendapatkan stabilitas yang optimal agar dapat mengurangi potensi oksidasi sistem
- f. Merubah pelarut
Pelarut selain air mungkin mengkatalisis efek pada reaksi oksidasi bila digunakan dalam kombinasi dengan air atau sendiri. Misalnya. aldehida, eter, keton dapat mempengaruhi reaksi radikal bebas.

3. Fotolisis

Foto dekomposisi terjadi dengan mekanisme:

- a. Konfigurasi elektronik obat tumpang tindih dengan spektrum sinar matahari atau cahaya buatan, dengan demikian energi diserap oleh elektron dan menuju ke keadaan tereksitasi.
- b. Fotosensitisasi, maksudnya molekul atau eksipien yang mengabsorpsi energi tetapi tidak secara langsung dalam reaksi tetapi memberikan energi ke energi lain yang akan menyebabkan kerusakan sel dengan menginduksi pembentukan radikal.

Fotodekomposisi dapat dicegah dengan cara:

- a. Pengemasan yang cocok

Misalnya, botol warna hijau kekuningan memberi perlindungan terbaik di area UV sementara warna kuning sawo memberikan perlindungan yang cukup besar terhadap radiasi UV tapi sedikit untuk infra merah.

- b. Antiosidan

Misalnya, fotodegradasi larutan sulfasetamid dapat dihambat oleh antioksidan seperti natrium tiosulfat atau natrium metabisulfat.

- c. Melindungi obat dari cahaya

Misalnya, nifedipin diproduksi di bawah cahaya Na.

- d. Menghindari paparan matahari

Misalnya, sparfloksasin

- e. Fotostabilizer (penyerap cahaya)

Misalnya, menggunakan pewarna menggunakan kurkumin dan azorubin dan penggunaan pigmen seperti besi oksida dan titanium dioksida.

- f. Penyalutan (coating)

Penyalutan dilakukan dengan menggunakan pigmen seperti TiO₂ / ZnO. Fotostabilisasi tablet sulfasomidin disalut lapis tipis yang mengandung penyerap UV (oksibenzon) untuk melindungi degradasi warna dan fotolitik

4. Polimerisasi

Polimerisasi adalah reaksi kontinu antar molekul. Lebih dari satu monomer bereaksi membentuk polimer. Misalnya, larutan glukosa menjadi gelap disebabkan oleh polimerisasi produk pecahan [5- (hidroksil metil) furfural]. Misalnya, polimerisasi HCHO menjadi para-HCHO yang mengkristal keluar dari larutan.

5. Rasemisasi

Interkonversi dari satu isomer ke yang lain dapat menyebabkan perbedaan sifat farmakokinetik (ADME) serta perbedaan efek farmakologi dan toksikologi. Misalnya, L-efinefrin 15 sampai 20 kali lebih aktif daripada bentuk D-efinefrin, sementara aktivitas campuran rasemat hanya satu setengah dari bentuk-L. Peristiwa ini mengikuti kinetika orde pertama yang tergantung pada suhu, pelarut, katalis dan ada tidaknya cahaya.

6. Dekomposisi enzim

Degradasi kimiawi yang disebabkan oleh enzim yang menginduksi obat menjadi bentuk dekomposisinya. Peristiwa ini diatasi dengan merubah jalur pemberian menjadi bukal dan penggunaan pro-drug misalnya L-dopa.

SOAL LATIHAN

1. Tuliskan faktor fisika, kimia dan farmasetika yang mempengaruhi praformulasi.
2. Uraikan tujuan dilakukannya uji praformulasi
3. Jelaskan analisis yang dilakukan untuk mengkaji polimorfi suatu zat aktif
4. Uraikan metode yang dilakukan untuk menilai kompatibilitas zat aktif dengan eksipien.
5. Uraikan upaya yang dilakukan untuk mencegah terjadinya oksidasi dalam studi praformulasi

BAB 4

FORMULASI SEDIAAN TABLET

Capaian Pembelajaran

Mahasiswa memahami dan mampu menjelaskan tentang:

1. Konsep formulasi sediaan farmasi dalam bentuk tablet
2. Komposisi formula sediaan tablet beserta sifat-sifatnya
3. Eksipien yang digunakan untuk tablet yang dibuat dengan teknik kempa langsung dan granulasi

A. Pendahuluan

Peran yang paling penting dari suatu sistem penghantaran obat adalah untuk menghantarkan obat mencapai tempat kerjanya dalam jumlah yang cukup dan tepat dan harus memenuhi beberapa kriteria meliputi stabilitas fisika dan kimia, kemampuan diproduksi secara ekonomis yang menjamin jumlah dari obat dalam masing-masing unit dosis dan dalam masing-masing *batch* yang dihasilkan diterima oleh pasien. Sebagai contoh bentuk dan ukuran rasional, rasa, warna dan lain sebagainya sehingga disenangi oleh pasien sehingga mematuhi aturan dosis yang diresepkan.

Bagaimanapun juga, obat dan sistem penghantaran tidak dapat dipisahkan. Secara umum kriteria desain untuk tablet adalah sebagai berikut :

1. Disolusi obat yang optimal sehingga tersedia dari bentuk sediaan untuk diabsorpsi secara konsisten sesuai dengan maksud penggunaannya (misalnya, pelepasan cepat atau pelepasan yang diperlama)
2. Akurasi dan keseragaman kandungan zat aktif

3. Stabilitas, meliputi stabilitas dari zat aktif, formulasi, disintegrasi serta jumlah dan kecepatan disolusi dari tablet dalam periode waktu yang lama.
4. Dapat diterima oleh pasien. Produk akhir memiliki penampilan yang menarik, meliputi warna, ukuran, rasa dan lain sebagainya untuk memaksimalkan penerimaan pasien.
5. Dapat dimanufaktur. Desain formulasi harus efisien, biaya efektif, praktis diproduksi pada *batch* yang dibutuhkan.

Eksipien merupakan faktor kritis untuk mendesain sistem pengantaran berperan utama dalam menentukan kualitas dan kemanjuran dari obat yang diproduksi. Eksipien yang tersedia banyak, tetapi faktor-faktor eksternal perlu dipertimbangkan untuk seleksi seperti biaya, tersedia, dan secara internasional disetujui pemerintah. Sebagai contoh, meskipun buku-buku resmi menyediakan standar untuk identitas dan kemurnian eksipien, monografi tidak menyediakan uji untuk menjamin fungsinya.

Tablet merupakan sediaan padat kompak dibuat secara kempa atau cetak dalam bentuk tabung pipih atau sirkular, kedua permukaan rata atau cembung mengandung satu jenis bahan obat atau lebih dengan atau tanpa zat tambahan. Bentuk sediaan padat yang mengandung bahan obat, dengan atau tanpa aditif yang sesuai.

Tablet yang dinyatakan baik harus memiliki persyaratan berikut ini:

1. Memiliki kemampuan atau daya tahan atau daya tahan terhadap pengaruh mekanis selama proses produksi, pengemasan dan penggunaannya
2. Bebas dari kerusakan seperti pecah-pecah, rempal pada sisinya, warna yang memucat dan kontaminan-kontaminan baik dari bahan obat ataupun dari pengotor lainnya
3. Dapat menjamin kestabilan fisik maupun kimia dari zat khasiat yang terkandung didalamnya

4. Mampu membebaskan zat khasiat dengan baik sehingga memberikan efek biologis seperti yang dikehendaki

Berbagai bentuk tablet yang diberikan secara per oral adalah sebagai berikut :

1. Tablet kompresi
2. Tablet kompresi berlapis
3. Tablet kunyah
4. Tablet yang larut segera (*fast-dissolving tablets*)
5. Tablet aksi berulang (*repeat-action tablets*)
6. Tablet aksi diperlama dan tablet salut enterik
7. Tablet salut gula dan coklat

Selain diberikan per oral tablet juga dapat diberikan melalui rute lain yaitu :

1. Tablet yang digunakan pada rongga mulut, misalnya tablet bukal, tablet sublingual, *troches* dan *lozenges*/tablet hisap.
2. Tablet yang diberikan dengan rute lain misalnya, tablet implan, tablet vaginal.
3. Tablet yang disiapkan dalam bentuk larutan misalnya, tablet *effervescent*, tablet hipodermik dan tablet triturat.

Tablet merupakan sediaan farmasi yang paling populer digunakan sampai saat ini yang disebabkan banyak memberikan keuntungan meskipun ada beberapa keterbatasan dari sediaan ini. Keuntungan dari sediaan tablet adalah:

1. Tablet lebih nyaman digunakan dengan bentuk yang lebih menarik
2. Tersedia dalam banyak bentuk yang memfasilitasi kecepatan pelepasan obat dan durasi efek klinik. Tablet dapat diformulasi untuk pelepasan obat secara cepat dan juga pelepasan yang terkontrol sehingga mengurangi frekuensi pemberian obat.

3. Tablet dapat diformulasi untuk pelepasan zat aktif pada lokasi tertentu di saluran cerna untuk mengurangi efek samping, meningkatkan absorpsi pada lokasinya dan memberikan aksi lokal (misalnya radang pada usus besar). Kondisi ini dapat dengan mudah jika obat diberikan secara per oral.
4. Tablet dapat diformulasi jika zat aktif lebih dari satu. Selain itu, pelepasan masing-masing zat aktif dimungkinkan dikontrol secara efektif oleh formulasi dan desain sediaan tablet.
5. Kecuali untuk protein, semua zat aktif bisa diberikan secara per oral dalam bentuk sediaan tablet.
6. Sediaan tablet mampu menutupi rasa yang tidak enak dari obat dibandingkan sediaan sirup.
7. Tablet secara umum harganya tidak mahal
8. Tablet dapat dengan mudah dimanufaktur untuk menunjukkan identifikasi produk seperti memperlihatkan tanda yang dibutuhkan pada permukaan tablet.
9. Tablet memiliki stabilitas kimia, fisika dan mikrobiologi lebih baik dibandingkan bentuk sediaan lain.

Keterbatasan sediaan tablet diantaranya adalah:

1. Manufaktur tablet membutuhkan suatu seri unit operasi dengan demikian dimungkinkan terjadi kehilangan produk pada masing-masing tahap pada proses manufaktur
2. Absorpsi zat aktif dari tablet tergantung pada faktor fisiologi seperti kecepatan pengosongan lambung dan adanya variasi antar pasien.
3. Tidak bagusnya sifat-sifat kompresi dari beberapa zat aktif merupakan suatu problem dalam formulasi dan manufaktur sediaan tablet
4. Pemberian tablet pada kelompok tertentu seperti anak-anak dan orang tua merupakan suatu permasalahan karena kesulitan untuk menelan tablet. Permasalahan ini dapat diatasi dengan menggunakan tablet effervescent.

B. Zat Aktif dalam Sediaan Tablet

Data yang diperlukan dari zat khasiat adalah data yang diperoleh dari kajian preformulasi meliputi :

- a. Sifat fisika dan kimia seperti kelarutan, kestabilan, bentuk garam dan polimorfi, titik lebur
- b. Sifat *absorbability*-nya seperti pKa, koefisien partisi
- c. Farmakokinetika
- d. Ketersediaan hayati
- e. Kekompakan dan sifat alir
- f. Kemurnian zat aktif
- g. Ukuran partikel, berpengaruh terhadap segregasi dari serbuk (keseragaman pencampuran) dan mempengaruhi disolusi.

Data ini sangat membantu formulator untuk menentukan metode pembuatan yang paling praktis dan efisien sehingga tablet yang dihasilkan benar-benar memenuhi syarat formulasi, teknologi serta biologinya.

Ada 2 kelompok obat yang diberikan secara oral dalam bentuk tablet, yaitu :

- a. Obat yang tidak larut : diharapkan bekerja lokal di saluran cerna, misal antasida, anti cacing dan adsorben
- b. Obat yang larut : diharapkan mempunyai efek sistemik setelah obat terdisolusi dalam saluran cerna yang dilanjutkan dengan absorpsi

Tujuan mendesain kedua kelompok obat tersebut berbeda :

- a. Untuk obat yang tidak larut, kerja obat terutama dipengaruhi oleh fenomena permukaan. Jadi desain produk yang segera terdispersi merupakan faktor kritis dalam menghasilkan partikel yang halus dengan luas permukaan yang besar
Oleh sebab itu sebagai parameter kritis adalah : efek formulasi,

granulasi dan tableting terhadap sifat-sifat permukaan bahan dan kemampuannya untuk melepaskan diri dari sediaan (ketika mencapai usus), dengan sifat permukaan yang optimum

- b. Pada obat-obat yang ditujukan untuk efek sistemik, desain sediaan yang cepat terdisintegrasikan dan melarut mungkin merupakan hal yang kritis tergantung pada lokasi absorpsi dan sifat kelarutan pada atau sebelum lokasi absorpsi.

C. Bahan Tambahan Tablet

Ada 6 kelompok besar bahan tambahan tablet yaitu :

1. Pengisi (*filler, diluent*)
2. Pengikat (*binder*)
3. Penghancur (*disintegrant*)
4. Lubrikan
5. Glidan
6. Lain-lain (seperti pemanis, absorben dan pewarna)

Pemilihan bahan tambahan akan lebih kritis pada tablet obat-obat yang tidak larut karena bahan tambahan yang *inert* sebenarnya juga dapat mempengaruhi sifat-sifat sediaan akhir. Pengetahuan tentang sifat-sifat bahan tambahan dan bagaimana bahan tambahan mempengaruhi sifat-sifat formulasi total sangat diperlukan, khususnya jika dosis obat cukup kecil. Bahan tambahan yang mempengaruhi karakteristik tablet adalah pengisi, pengikat, lubrikan, antiadheran dan glidan, sedangkan bahan tambahan yang mempengaruhi biofarmasetika, stabilitas dan keperluan marketing adalah disintegrant, zat warna dan pemanis.

Berikut adalah jenis dan fungsi eksipien dalam tablet.

Tabel 4.1 Jenis dan fungsi eksipien dalam sediaan tablet

Eksipien	Fungsi
Pengisi (Diluent)	Sebagai bahan pengisi dan mencukupkan jumlah bobot tablet
Bahan Pengikat (Binders and adhesives)	Sebagai bahan untuk mengikat serbuk menjadi granul untuk tablet
Bahan Penghancur (Disintegrants)	Untuk membantu tablet pecah dalam saluran cerna
Glidan	Untuk meningkatkan aliran granul dari hopper menuju lobang cetakan tablet
Lubrikan	Untuk mengurangi gesekan antara granul dan dinding lobang cetakan selama pencetakan dan memudahkan proses pentabletan
Antiadheran	Untuk meminimalkan permasalahan tablet lengket pada permukaan punch selama proses pentabletan
Pewarna	Untuk menambah daya tarik di pasaran
Pemberi rasa dan pemanis	Untuk memperbaiki rasa dari tablet kunyah

1. Pengisi tablet

Bahan pengisi ditambahkan bila jumlah bahan aktif sedikit dan tidak mencukupi bobot total tablet. Faktor-faktor yang mempengaruhi pemilihan pengisi adalah sebagai berikut :

- a. Kompresibilitas
- b. Sifat alir
- c. Ukuran dan distribusi partikel

- d. Kadar lembab
- e. *Bulk density*
- f. Kompaktibilitas zat aktif
- g. Kelarutan
- h. Stabilitas dari bahan dan tablet jadi
- i. Inert secara fisiologis
- j. Biaya dan ketersediaannya
- k. Dapat diterima pasien

Jika bahan higroskopis maka perlu diperhatikan hal-hal sebagai berikut :

- a. Sorpsi atau desorpsi air oleh obat atau eksipien tidak selalu reversible. Kelembaban yang diabsorpsi mungkin tidak mudah dihilangkan selama proses pemanasan
- b. Kelembaban dapat mempengaruhi sistem penerimaan larutan granulasi dengan pembasah air
- c. Kandungan lembab dan laju *up-take* kelembaban merupakan fungsi temperatur dan lembab
- d. Kandungan lembab dalam granulasi mempengaruhi karakteristik tablet yang digranulasi
- e. Data higroskopisitas dapat membantu perencanaan proses pembuatan tablet
- f. Obat-obat yang peka terhadap lembab jangan dikombinasi dengan eksipien yang higroskopis

Rentang lembab 1,7 – 5,6 % masih memungkinkan untuk formula tablet cetak langsung (tergantung pada eksipien yang digunakan)

Contoh pengisi yang mengadsorpsi lembab dalam jumlah :

- a. Sedikit : dikalsium fosfat, laktosa anhidrat
- b. Sedang : manitol, dekstrosa dan monokalsium fosfat
- c. Banyak : sorbitol dan laktosa

Bahan pengisi berfungsi dalam formulasi tablet untuk meningkatkan masa dari tablet yang mengandung zat aktif dalam jumlah yang sedikit dengan demikian proses manufaktur lebih diandalkan dan

reproduksibel. Bahan pengisi harus memiliki sifat kompresi yang baik dan tidak mahal. Contoh dari bahan pengisi adalah: (1) laktosa anhidrat; (2) laktosa monohidrat; (3) laktosa spray-dried; (4) amilum; (5) kalsium fosfat dibasik; (6) mikrokristalin selulosa; dan (7) manitol.

a. Laktosa anhidrat

Laktosa anhidrat merupakan β laktosa anhidrat murni atau campuran β -laktosa anhidrat (70-80%) dan 20-30% α -laktosa anhidrat. Laktosa anhidrat tersedia dalam suatu rentang ukuran partikel dan secara umum digunakan sebagai bahan pengisi dalam proses ganulasi basah dan granulasi kering. Bahan ini berupa kristal.

b. Laktosa monohidrat

Laktosa monohidrat terdiri dari monohidrat dari α -laktosa monohidrat dan sementara sifatnya kristalin, mungkin ada proporsi yang bervariasi bentuk amorf. Laktosa monohidrat tersedia dalam berbagai kualitas (grade) yang memberikan sifat fisik yang berbeda seperti distribusi ukuran partikel dan densitas (bulk dan tapped).

c. Laktosa *spray-dried*

Laktosa *spray-dried* merupakan campuran kristalin α -laktosa monohidrat (80-90%) dan 10-20% laktosa amorf. Laktosa ini dibuat dengan *spray-drying* suatu suspensi α -laktosa monohidrat. Suspensi terdiri dari sekitar 80-90% suspensi α -laktosa monohidrat, sisanya berada dalam larutan (yang kemudian membentuk bagian amorf dari bahan yang di-*spray-dried*). Penggunaan spesifik laktosa *spray-dried* adalah untuk manufaktur tablet dengan teknik *kempa langsung*.

d. Amilum

Amilum merupakan polisakarida yang terdiri dari amilosa dan amilopektin yang digunakan sebagai bahan pengisi (dan juga pengikat dan penghancur) dalam formulasi tablet. Umumnya untuk bahan pengisi dipilih bahan yang mampu mengalami deformasi yang irreversible sehingga tablet yang dihasilkan menjadi lebih kompak dan stabil. Sebagai bahan penghancur dalam digunakan dalam konsentrasi 5 – 10 % dari berat total tablet. Kualitas (grade) pregelatinasi juga

tersedia dalam bentuk granul dengan memodifikasi secara fisik dan kimia dari amilum untuk menghasilkan serbuk yang mengalir dengan baik (free-flowing powder). Sebagai contoh di pasaran tersedia amilum pregelatinasi yaitu Starch 1500LM (yang memiliki kandungan lembab/air yang rendah).

e. Kalsium fosfat dibasik

Kalsium fosfat dibasik merupakan bahan pengisi yang umum digunakan dalam formulasi tablet dan tersedia dalam bentuk hidrat yang berbeda dan dalam berbagai rentang ukuran partikel. Ini merupakan eksipien dasar dan oleh sebab itu dapat berinteraksi secara kimia dengan komponen asam dengan adanya lembab/uap air. Bahan ini memiliki sifat alir dan kompresi yang sangat baik.

f. Mikrokrystalin selulosa (MCC)

MCC merupakan serbuk kristalin yang dibuat dengan hidrolisis asam yang terkontrol dari selulosa. Beberapa kualitas/grade MCC tersedia di pasaran yang berbeda sifat fisikokimianya seperti densitas, sifat alir dan distribusi ukuran partikel. Selain penggunaannya sebagai bahan pengisi, MCC juga digunakan sebagai bahan pengikat pada granulasi basah dan bahan penghancur. Ada 2 kualitas/grade MCC yang tersedia yaitu Avicel pH-101 (serbuk) dan pH-102 (granul).

g. Manitol USP

Manitol merupakan polyol yang secara umum digunakan sebagai bahan pengisi dalam tablet, khususnya tablet kunyah, karena rasa manis dan dingin yang melekat pada larutan. Bahan ini menunjukkan sifat alir yang sangat baik.

2. Pengikat dan adhesif tablet

Bahan pengikat merupakan sebagian besar komponen polimer yang digunakan dalam produksi tablet dengan metode manufaktur secara granulasi basah. Dalam hal ini, bahan pengikat ditambahkan dalam bentuk larutan atau padatan kedalam campuran serbuk (diikuti dengan cairan penggranul seperti air). Tujuan penambahan pengikat

dan adhesif adalah untuk meningkatkan gaya kohesifitas serbuk, (yang mungkin diperlukan untuk membentuk granul), sehingga jika dikompresi akan membentuk masa yang kohesif dan kompak sebagai tablet. Kriteria pemilihan pengikat adalah harus tersatukan dengan komponen tablet yang lain dan harus memberikan kohesi yang memadai terhadap serbuk. Konsentrasi dari bahan pengikat akan berpengaruh terhadap kekerasan dan kerapuhan tablet. Sifat bahan pengikat yang umum digunakan diringkas pada tabel 4.2.

Tabel 4.2 Contoh dan sifat bahan pengikat yang umum digunakan dalam manufaktur tablet dengan granulasi basah

Bahan pengikat	Konsentrasi	Keterangan
Hidroksipropilmetilselulosa (HPMC)	2-5% w/w	Konsentrasi yang dibutuhkan tergantung pada berat molekul (grade) yang digunakan
Polivinilpirolidon (PVP)	0,5-5% w/w	Konsentrasi yang dibutuhkan tergantung pada berat molekul (grade) yang digunakan
Hidroksipropilselulosa (HPC)	2-6% w/w	Konsentrasi yang dibutuhkan tergantung pada berat molekul (grade) yang digunakan
Sukrosa	50-67% w/w	Ditambahkan sebagai sirup yang menghasilkan tablet keras dengan sifat dipengaruhi oleh kelembaban
Mikrokristalin selulosa (MCC)	20-90% w/w	Seringkali digunakan sebagai bahan pengikat dan bahan pengisi
Akasia	1-5% w/w	Menghasilkan tablet yang keras

3. Disintegran (Penghancur)

Fungsi disintegran dalam formula tablet sangat berlawanan dengan fungsi bahan pengikat. Makin kuat daya ikat bahan pengikat maka dipilih bahan penghancur dengan daya hancur yang juga semakin besar. Disintegran bekerja dalam formulasi tablet untuk membantu pecahnya tablet menjadi granul saat berada dalam saluran cerna. Jika formulasi tablet hidrofobik dan/atau diformulasi dengan tekanan kompresi yang tinggi, laju pengambilan air ke dalam, sehingga disintegrasi tablet akan menjadi sangat rendah. Dalam situasi ini disintegran merupakan komponen formulasi yang penting, yang memungkinkan disintegrasi tablet terjadi dalam batas spesifikasi farmakope (biasanya disintegrasi tablet untuk tablet konvensional adalah tidak boleh lebih dari 15 menit). Beberapa mekanisme hancurnya tablet akibat pengaruh bahan penghancur yang ditambahkan dalam formula tablet adalah:

- a. Disintegran dapat meningkatkan porositas dan keterbasahan matriks tablet kompresi. Dengan demikian cairan saluran cerna mampu dengan mudah menembus matriks tablet dan dengan demikian memungkinkan terjadinya pemecahan tablet. Dalam pendekatan ini, diperlukan agar disintegran terdistribusi secara homogen ke seluruh matriks tablet (membutuhkan konsentrasi antara 5 dan 20% w/w). Contoh disintegran yang bekerja dengan mekanisme ini adalah:

- Amilum
- MCC
- Natrium *starch glycolate*

Natrium starch glycolate merupakan garam natrium dari karboksimetil eter dari amilum dan digunakan sekitar 5% w/w sebagai disintegran dalam formulasi tablet.

- b. Disintegran yang bekerja dengan mengembang disebabkan adanya cairan berair, sehingga mempercepat disintegrasi tablet karena kenaikan tekanan internal dalam matriks tablet. Disintegran dalam kategori ini biasanya adalah polimer hidrofilik. Untuk bekerja

secara efektif, penting bahwa disintegran yang dimasukkan tidak menyebabkan peningkatan viskositas secara signifikan, sehingga mengurangi difusi cairan saluran cerna ke dalam matriks tablet. Contoh eksipien yang memfasilitasi disintegrasi tablet dengan pengembangan dengan adanya cairan berair adalah:

- Natrium *starch glycolate*
 - *Croscarmellose sodium* (suatu *cross-linked* Na CMC). Biasanya digunakan dengan konsentrasi 0,5-5% w/w.
 - *Crospovidone* (suatu *cross-linked* PVP). Biasanya digunakan dengan konsentrasi 2-5% w/w.
 - Amilum pregelatinasi, biasanya digunakan dengan konsentrasi 5% w/w.
- c. Disintegrasi tablet juga dapat dimediasi oleh produksi gas pada saat tablet kontak dengan cairan berair. Ini adalah mekanisme disintegrasi tablet effervescent. Mekanisme ini terjadi karena dalam formulasinya terdapat kombinasi antara asam sitrat atau asam tartrat dengan basa karbonat ataupun bikarbonat

Beberapa cara penambahan bahan penghancur dalam formulasi tablet :

- a. Ditambahkan sekaligus dalam bentuk keringnya kedalam granul yang telah dikeringkan sebelum proses pencetakan
- b. Ditambahkan sebagian dari jumlah totalnya, sebagian pertama ditambahkan kedalam campuran serbuk sebelum proses granulasi basah (dikenal sebagai penghancur dalam) dan sebagian sisanya ditambahkan kedalam bentuk keringnya (dikenal sebagai penghancur luar) kedalam campuran granul yang telah dikeringkan sebelum proses pencetakan. Cara ini merupakan yang paling umum dilakukan
- c. Ditambahkan secara total kedalam campuran serbuk sebelum proses granulasi basah dilakukan. Cara ini kurang menguntungkan oleh karena beberapa bahan penghancur dengan adanya air

justeru tidak lagi berlaku sebagai bahan penghancur tetapi sudah berubah fungsinya menjadi bahan pengikat seperti gom arab

Bahan penghancur yang umum digunakan dalam formulasi tablet tersaji pada tabel 4.3.

Tabel 4.3 Disintegrad yang digunakan dalam formulasi tablet (Gibson,2009)

Bahan	Konsentrasi (%)	Keterangan
Amilum	5-10	Bekerja dengan <i>wicking</i> , <i>swelling</i> minimal pada suhu tubuh
Mikrokristalin selulosa		Aksi <i>wicking</i> kuat. Kehilangan daya disintegran apabila tekanan tinggi
Natrium starch glikolat	2-8	Serbuk mudah mengalir yang mengembang (<i>swell</i>) dengan cepat apabila kontak dengan air
<i>Crosscramellose sodium</i>	1-5	Mengembang apabila kontak dengan air
Gum-agar, xanthan	<5	Mengembang apabila kontak dengan air; membentuk gel yang kental yang dapat memperlama disolusi, dengan demikian digunakan konsentrasi yang terbatas
Asam alginat, natrium alginat	4-6	Mengembang seperti gum tetapi tidak sekuat gel
<i>Crospovidone</i>	1-5	Aktifitas <i>wicking</i> yang tinggi

Karena lubrikan yang paling efektif bersifat hidrofob, tahan air dan berfungsi sebagai selaput dari granul, maka lubrikan dapat mengganggu proses pembasahan tablet, disintegrasikan tablet dan disolusi zat aktif. Untuk mengatasi hal ini, disintegran seperti amilum sering dikombinasikan dengan lubrikan (untuk mempermudah pembasahan tablet dan disintegrasikan ekstragranular). Kombinasi lubrikan dan disintegran seperti

ini yang ditambahkan pada granul tablet sebelum dikompresi disebut sebagai *running powder*.

4. Lubrikan

Kerja lubrikan khususnya dibutuhkan segera setelah kompresi tablet didalam die, yaitu untuk mereduksi friksi antara bagian dalam dinding die dan tepi tablet pada proses pengeluaran tablet. Ketiadaan lubrikan akan menyebabkan kesulitan untuk mengeluarkan tablet. Selama kompresi lubrikan bekerja pada antarmuka antara permukaan lobang cetakan tablet dan permukaan tablet dan bekerja mengurangi gesekan pada antarmuka selama pengeluaran tablet dari cetakan tablet. Lubrikan yang tidak memadai dari antarmuka ini menghasilkan produksi tablet yang tidak mampu terlepas dengan sempurna dari lobang cetakan tablet. Penampilan dari tablet penting untuk persyaratan farmakope dan konsumen dengan demikian, lubrikan yang tidak memadai akan menyebabkan tablet akan tertolak dari bets.

Ada dua kategori utama dari lubrikan: (1) tidak larut air; dan (2) larut air.

a. Lubrikan tidak larut air

Lubrikan tidak larut air ditambahkan pada tahapan pencampuran akhir sebelum pencetakan tablet. Konsentrasi lubrikan yang digunakan sangat penting dipertimbangkan karena mempengaruhi waktu hancur dan disolusi tablet. Tingginya konsentrasi lubrikan akan memperburuk nilai waktu hancur dan disolusi sehingga memungkinkan kegagalan dalam kontrol kualitas untuk parameter ini. Selain konsentrasi, lama pencampuran lubrikan dengan granul/serbuk dan ukuran partikel lubrikan akan mempengaruhi kinerja lubrikan. Overmixing (pencampuran yang berlebihan) dapat memberikan efek yang kurang baik dari disintegrasi dan disolusi tablet. Secara khusus pencampuran disintegan dan lubrikan tidak larut air bersamaan harus dihindari karena mengarahkan pada pembentukan lapis tipis/film lubrikan

pada permukaan disintegran yang kemudian mengurangi keterbasahan dan pengambilan air oleh disintegran sehingga menyebabkan disintegrasi terganggu. Selanjutnya, telah ditunjukkan bahwa kemampuan lubrikan meningkat apabila area permukaan meningkat (misalnya mengurangi ukuran partikel lubrikan). Contoh lubrikan tidak larut air yang secara umum digunakan adalah:

- **Magnesium stearat.** Informasi mengenai sifat kimia dan komposisi fisik dari batch magnesium stearat yang digunakan harus tersedia pada formulator sebelum digunakan sebagai lubrikan tablet. Dengan mempertimbangkan faktor-faktor ini, kisaran konsentrasi magnesium stearat yang digunakan adalah 0,25-0,50% w/w.
- **Asam stearat.** Tersedia banyak kualitas/grade asam stearat yang berbeda sifat fisika dan kimianya seperti jarak lebur, nilai asam, iodin dan saponifikasi. Konsentrasi asam stearat yang digunakan sebagai lubrikan adalah 1-3% w/w.
- **Glyceryl behenate.** Digunakan sebagai lubrikan tablet dengan konsentrasi 1-3% w/w.
- **Glyceryl palmitostearate.** Digunakan sebagai lubrikan dalam manufaktur tablet dengan konsentrasi 1-3% w/w.

b. Lubrikan larut air

Lubrikan tidak larut air pada dasarnya digunakan untuk mengatasi kemungkinan pengaruh yang tidak baik dari lubrikan tidak larut air seperti pada waktu hancur dan disolusi tablet. Penggunaan lubrikan larut air dapat mengatasi masalah ini. Namun untuk penggunaan yang lebih besar, lubrikan tidak larut air lebih baik dibandingkan lubrikan larut air. Contoh lubrikan larut air adalah:

- **Polietilen glikol (PEG).** Khususnya PEG 4000, 6000 dan 8000 dengan berat molekul yang besar, digunakan sebagai lubrikan dalam manufaktur tablet. Kemampuannya sebagai

- lubrikan tidak sebaik magnesium stearat. Digunakan sebagai lubrikan dengan konsentrasi 1-2% w/w.
- **Polioksietilen stearat.** Digunakan sebagai lubrikan dengan konsentrasi 1-2% w/w.
 - **Garam lauril sulfat.** Garam lauril sulfat (misalnya natrium dan magnesium) merupakan surfaktan anionik yang bekerja sebagai lubrikan dengan konsentrasi 1-2% w/w. Selain berfungsi sebagai lubrikan, juga mampu meningkatkan disolusi obat yang sukar larut dalam air dalam tablet karena merupakan senyawa aktif permukaan.

Yang paling efektif sebagai lubrikan adalah bahan yang hidrofob, tetapi jika terlalu banyak digunakan dapat mempengaruhi disintegrasi dan disolusi. Sebagai contoh magnesium stearat dan kalsium stearat. Logam alkali stearat tidak tersatukan (inkompatibel) dengan aspirin dan asam askorbat. Lubrikan laminar (magnesium stearat, kalsium stearat sangat sensitif terhadap pencampuran (*mixing*). Pengaruhnya dapat sama dengan penambahan lubrikan dengan jumlah banyak. Lubrikan ditambahkan dalam keadaan kering setelah komponen lain dihomogenkan. Setelah penambahan lubrikan, campuran dihomogenkan 2 – 5 menit. *Overmixing* akan menyebabkan berkurangnya karakter disintegrasi, disolusi dan hilangnya ikatan dalam matriks tablet. Lubrikan juga dapat ditambahkan pada granul sebagai larutan alkohol, sebagai suspensi atau emulsi. Lubrikan yang larut air hanya umum digunakan untuk tablet yang harus larut sempurna di dalam air, misal : tablet *effervescent* atau jika diperlukan karakteristik disintegrasi atau disolusi yang khusus. Sebagai contoh DL Leusin, natrium benzoat dan PEG 8000.

5. Glidan

Glidan berfungsi untuk meningkatkan sifat alir dari serbuk dalam penampungan serbuk/granul pada mesin cetak (*hopper*) menuju lobang pencetakan (*die*) pada proses pencetakan tablet. Glidan bekerja dengan mengurangi gesekan antara serbuk/granul dengan permukaan *hopper* dan *die* yang disebabkan kemampuan partikel glidan menempati antara ruangan antara partikel/granul. Glidan juga bekerja mengurangi kecenderungan granul untuk memisah atau mengalami segregasi akibat vibrasi yang berlebihan. Untuk mendapatkan kondisi ini secara optimal diperlukan partikel glidan yang (1) harus kecil; dan (2) tertata pada permukaan partikel/granul. Glidan biasanya bersifat hidrofobik dan oleh karena itu perlu diperhatikan untuk memastikan bahwa konsentrasi glidan yang digunakan dalam formulasi tidak mempengaruhi waktu hancur tablet dan disolusi obat. Kondisi ini sama dengan pelumasan yang dapat memperlama waktu hancur dan disolusi sehingga tablet tidak memenuhi persyaratan kontrol kualitas sediaan tablet. Contoh glidan yang digunakan pada manufaktur tablet adalah (1) talkum; dan (2) *colloidal silicon dioxide*.

a. Talkum

Secara kimia talkum merupakan magnesium silikat hidrat dan merupakan suatu material kristalin dengan ukuran partikel yang kecil. Biasanya digunakan sebagai glidan dalam formulasi tablet dengan konsentrasi antara 5-50% w/w. Talkum tidak toksik pada pemberian per oral. Masa talkum dalam jumlah yang besar pada pemberian secara inhalasi dapat menghasilkan pembentukan granuloma. Kondisi ini merupakan keterbatasan penggunaan talkum dalam formulasi farmasetika.

b. *Colloidal silicon dioxide*

Colloidal silicon dioxide secara umum digunakan dalam formulasi tablet sebagai glidan (0,1-0,5% w/w) karena merupakan suatu kombinasi sifat hidrofobik dan ukuran partikel yang kecil (koloidal), biasanya kurang dari 15 nm.

Ada konsentrasi optimum yang akan menghasilkan sifat alir yang bagus. Biasanya kurang dari 1 % yaitu 0,25 – 0,5 % untuk koloid silica. Konsentrasi optimum berkaitan dengan jumlah yang dibutuhkan untuk menyelimuti partikel serbuk. Konsentrasi yang tinggi kemungkinan dibutuhkan untuk adhesi yang serius (*sticking*) pada permukaan punch.

Glidan tipe silica digunakan untuk memperkecil variasi bobot tablet. Pada umumnya bahan-bahan yang dikenal sebagai lubrikan hanya mempunyai sedikit aktivitas lubrikan dan lebih baik sebagai antiadheran atau glidan. Oleh sebab itu diperlukan kombinasi 2 atau lebih senyawa untuk mendapatkan sifat lubrikan, antiadheran dan glidan

6. Eksipien lain yang digunakan dalam formulasi tablet

Bahan tambahan/eksipien termasuk golongan ini adalah: (1) absorben; (2) bahan pemanis/pemberi rasa; (3) pewarna; dan (4) surfaktan.

a. Absorben

Adsorben digunakan apabila diperlukan untuk memasukkan komponen cair atau semipadat, misalnya obat atau pemberi rasa, di dalam formulasi tablet. Karena produksi tablet membutuhkan komponen padat, konstituen cair/semipadat harus diserap ke komponen padat yang, dalam banyak kasus, dapat menjadi salah satu komponen lain dalam formulasi tablet (misalnya bahan pengisi) selama pencampuran. Jika pendekatan ini tidak memungkinkan, adsorben secara khusus disertakan dalam formulasi. Contohnya adsorben adalah: (1) magnesium oksida/karbonat; dan (2) kaolin/bentonit.

- **Magnesium oksida/karbonat.** Magnesium oksida adalah adsorben padat yang tersedia secara komersial dalam dua bentuk yang disebut cahaya/light dan berat/heavy. Magnesium karbonat terdiri dari beberapa bentuk (hidrat, bentuk dasar dan anhidrat). Kedua garam digunakan sebagai adsorben dalam tablet dalam kisaran konsentrasi 0,5-1,0%

w/w. Sebagai tambahan, magnesium oksida juga dapat digunakan sebagai glidant sedangkan magnesium karbonat digunakan sebagai bahan pengisi. Kedua garam itu dapat berinteraksi dengan obat asam.

- **Kaolin/bentonit.** Bentonit/kaolin adalah bahan alami yang tersusun dari aluminium silikat hidrat. Tidak seperti kaolin, bentonit adalah bahan koloid dan oleh karena itu ukuran partikel eksipien ini lebih rendah daripada kaolin. Eksipien ini digunakan sebagai adsorben dalam kisaran konsentrasi 1,0-2,0% w/w.

b. Bahan pemanis/pemberi rasa

Bahan pemanis dan pemberi rasa digunakan untuk mengendalikan rasa sehingga tablet dapat diterima konsumen. Bahan ini sangat penting jika tablet konvensional mengandung obat dengan rasa pahit atau, yang lebih penting, jika tablet itu adalah tablet kunyah. Eksipien digunakan untuk meningkatkan rasa manis dan memperbaiki rasa tablet.

c. Pewarna

Tablet berwarna umumnya diformulasikan untuk memperbaiki penampilan atau untuk mengidentifikasi keunikan produk akhir. Dalam beberapa formulasi pewarnaan tablet pada saat diproduksi menyebabkan tablet berbintik sehingga penampilannya kurang menarik. Untuk mengatasi permasalahan ini, perlu pemilihan zat pewarna yang tepat dalam formulasi tablet. Perlu diperhatikan bahwa zat warna harus terdistribusi merata ke seluruh tablet. Ini biasanya dicapai dengan menambahkan zat warna yang larut air ke cairan granulasi dalam metode granulasi basah dari pada saat manufaktur tablet.

d. Surfaktan

Surfaktan dapat dimasukkan ke dalam formulasi tablet untuk memperbaiki sifat pembasahan dari tablet hidrofobik sehingga meningkatkan laju disintegrasi tablet. Surfaktan juga dapat meningkatkan kelarutan obat yang sukar larut dalam air di saluran

pencernaan sehingga laju disolusi zat aktif akan meningkat. Salah satu surfaktan paling populer untuk tujuan ini adalah natrium lauril sulfat. Namun, perlu dicatat bahwa surfaktan tidak boleh berinteraksi dengan zat aktif karena hal ini dapat mempengaruhi laju disolusi obat.

D. BAHAN TAMBAHAN UNTUK TABLET KEMPA LANGSUNG

Sama dengan metode pembuatan tablet lainnya, produksi tablet mengharuskan penambahan beberapa jenis eksipien. Alasan untuk penambahan eksipien ini identik dengan yang dijelaskan sebelumnya. Untuk mendapatkan sifat alir dan kompresi yang baik, kualitas/grade eksipien tertentu digunakan secara khusus untuk pembuatan tablet dengan kompresi/kempa langsung. Grade ini biasanya telah disiapkan dengan metode khusus (misalnya spray drying) untuk mencapai sifat fisikokimia yang baik (misalnya ukuran partikel/distribusi dan sifat aliran). Contoh eksipien yang digunakan untuk formulasi dan pembuatan tablet dengan kempa langsung adalah: (1) bahan pengisi-pengikat; (2) bahan penghancur; dan (3) pelubrikan dan glidan.

Sejumlah zat aktif juga tersedia dalam bentuk co-processed yang digunakan untuk formulasi kempa langsung. Sementara bahan ini mungkin tidak dianggap sebagai kempa langsung dalam bentuknya yang paling murni, namun lebih pada memanfaatkan keunggulan teknologi kompresi langsung ke produsen tablet.

1. Pengisi – Pengikat untuk Tablet Cetak Langsung

Kempa langsung sangat tergantung pada eksipien terutama bahan pengisi. Hal ini mengakibatkan berkembangnya pembuatan eksipien yang telah dirancang khusus untuk digunakan dalam formulasi kempa langsung, walaupun harganya cenderung mahal.

a. Mikrokrystalin Selulosa (MCC) / Avicel

Mikrokrystalin selulosa diisolasi dari serat selulosa dengan hidrolisis asam. Bersifat paling kompresibilitas dibandingkan semua pengisi untuk formula cetak langsung dan mempunyai potensial pengenceran yang tinggi. Dua hal lain yang berperan

dalam hal kemampuan avicel untuk mengikat zat lain adalah:

- i). *Bulk density* rendah (menunjukkan potensial pengenceran yang tinggi)
- ii). Rentang ukuran partikel yang besar

Bahan ini mempunyai koefisien friksi (*static* dan *dinamik*) yang sangat rendah, sehingga bersifat *self lubrican*. Tetapi jika terdapat zat aktif > 20 % atau ditambahkan eksipien lain, diperlukan pelumasan. Tetapi jika digunakan pelumasan alkali stearat dalam jumlah banyak (> 0,75 %) dan waktu pencampuran yang lama, tablet avicel PH 101 dapat melunak, sedangkan tablet avicel PH 102 tidak.

Karena avicel mempunyai kompresibilitas yang tinggi, bersifat *self-lubricating* dan dapat bertindak sebagai disintegran, maka Avicel dapat digunakan sebagai pengisi-pengikat untuk obat-obatan dengan dosis kecil. Tablet yang mengandung Avicel > 80 % mempunyai waktu hancur yang lama (jika digunakan untuk formula tablet dengan zat aktif yang mempunyai kelarutan air rendah). Solusinya adalah dengan menambahkan eksipien cetak langsung yang larut air.

Pemakaian Avicel dalam formula cetak langsung adalah 10 – 50 %, tetapi yang lazim adalah 30 %. Tablet yang dibuat dengan Avicel PH 101 (powder) dan PH 102 (granul) mempunyai kekerasan dan friabilitas yang baik.

Penetrasi air ke dalam tablet merupakan akibat daya kapilaritas Avicel, sehingga terjadi pemutusan ikatan kohesif antar partikel. Efek disintegran dari Avicel tidak seefektif amilum, tapi pada konsentrasi > 20 % Avicel mempunyai efek aditif terhadap amilum.

Jika dikombinasikan dengan laktosa, Emcompres atau *starch*, Avicel dapat mengontrol laju pelepasan obat. Sifat Avicel yang bertindak sebagai pengikat-disintegran sangat bermanfaat untuk tablet yang memerlukan perbaikan daya kohesi, tapi tidak mentoleransi waktu hancur yang lama.

b. Dikalsium Fosfat Dihidrat (Emcompress, Ditab)

Dikalsium fosfat dihidrat merupakan minigranul yang dibuat dengan agglomerasi kristal. Sifat-sifat dikalsium fosfat adalah:

- i). Alirannya baik sehingga ideal untuk mesin kompresi dengan kecepatan tinggi dan lazimnya tidak memerlukan glidan
- ii). Kompresibilitasnya tidak sebaik avicel, tapi lebih baik dari spray-dried lactose maupun starch
- iii). Bersifat non higroskopis
- iv). Digunakan pada formula yang mengandung zat aktif 40 – 50 %
- v). Jika pada kompresi terjadi keretakan dapat diatasi dengan penambahan lubrikan, misalnya Magnesium stearat 0,5 – 0,75 %
- vi). Tidak dianjurkan untuk digunakan dalam jumlah besar pada tablet yang mengandung zat aktif dengan kelarutan dalam air yang rendah
- vii). Hindari pemakaian untuk zat aktif yang sensitif terhadap alkali

c. Spray-dried lactose (Fast Flo Lactose)

Spray-dried lactose merupakan minigranulasi dari kristal laktosa yang digabungkan bersama dengan sejumlah kecil laktosa amorf.

Keunggulannya adalah :

- i). Sifat aliran paling baik dibandingkan semua pengisi untuk formula cetak langsung
- ii). Bulk density cukup besar, sehingga pengisian die cukup baik
- iii). Lubrikan hanya mempunyai sedikit efek pelunakan terhadap kompresibilitas
- iv). Mempunyai stabilitas fisik (kekerasan dan friabilita) yang baik
- v). Harga relatif tidak terlalu mahal

Sedangkan keterbatasan dari bahan ini adalah :

- i). Aliran dan kompresibilita berkurang jika dikerjakan ulang (reworked) dan dihaluskan
- ii). Kompresibilita hilang jika kadar air normal (3%) hilang selama penyimpanan

Dalam formula cetak langsung lazim dikombinasi dengan avicel. Penggunaan tunggal dengan konsentrasi minimum 40 – 50 % dari bobot tablet. Efektif sebagai pengisi formula tablet cetak langsung jika konsentrasinya cukup besar (> 80 %), tetapi tidak efektif untuk obat dengan dosis besar yang tidak compresible

d. Spray processed sucrose (Dipac)

Dipac sangat cocok untuk tablet kunyah dan merupakan minigranul dari kristal gula yang digabungkan dengan dekstrin amorf.

2. Disintegran untuk Tablet Cetak Langsung

Disintegrasi merupakan tahap awal dan mungkin merupakan satu penentu disolusi zat aktif dari sediaan solid. Selama 2 atau 3 dekade yang lalu, formulator sangat menaruh perhatian terhadap pentingnya disintegrasi dan disolusi, walaupun korelasi antara disintegrasi dan disolusi in vivo dan absorpsi sangat sulit dibuktikan dengan mantap. Tetapi umum diketahui bahwa tablet yang cepat terdisintegrasi merupakan faktor yang positif dalam formulasi sediaan padat dengan pelepasan segera (karena dapat mempercepat disolusi, khususnya untuk obat-obat yang sedikit larut).

Dalam upaya penemuan disintegran yang efisien peneliti mengarahkan tujuannya pada sifat-sifat hidrofilik dan pengembangan (swelling) tanpa meningkatkan kelarutan. Bahan yang ideal seperti ini disebut superdisintegran. Swelling diyakini sebagai mekanisme umum dari proses disintegrasi tablet. Secara lebih rinci dapat dijelaskan bahwa proses disintegrasi terjadi melalui 3 fase:

- a. Pembasahan tablet
- b. Penetrasi cairan ke dalam tablet
- c. Pengembangan kekuatan disintegran

Faktor yang berpengaruh dalam disintegrasi adalah jumlah dan cara penambahan disintegran. Beberapa persyaratan disintegran yang ideal:

- a. Kelarutannya terbatas atau tidak larut sama sekali
- b. Kapasitas hidrasi kuat
- c. Mempunyai sifat aliran dan kompresibilitas yang baik
- d. Daya ikat dalam komprimat kuat, misalnya mudah terjadi deformasi plastik dan/atau aktivitas hidrogen
- e. Aktivitas kapiler tinggi
- f. Luas permukaan spesifik besar
- g. Higroskopis (sorpsi kelembaban maksimum dan cepat)
- h. Mempunyai indeks dan tekanan mengembang yang tinggi
- i. Efektif dalam konsentrasi rendah
- j. Penampilan konsisten
- k. Stabil dan tetap efektif pada kekerasan tablet yang cukup tinggi
- l. Inert secara kimia dan biologi
- m. Tidak toksik dan tidak mengiritasi

a. Natrium Starch Glikolat (Explotab, Primojel)

Proses disintegrasi yang baik dari Primojel disebabkan oleh absorpsi air yang cepat ke dalam tablet, diikuti dengan pengembangan yang sangat besar (200 –300 kali). Meskipun tidak larut air, tidak akan membentuk lapisan yang visikous, sehingga tablet akan cepat terdisintegrasi menjadi partikel asal. Umumnya efektifitas disintegran akan berkurang jika terdapat lubrikan yang hidrofob. Hal ini ditunjukkan dengan meningkatnya waktu disintegrasi jika konsentrasi lubrikan dan waktu pencampuran dengan lubrikan meningkat. Tapi tidak demikian

halnya dengan Primojel karena sifat mengembangnya cukup besar sehingga dapat mereduksi efek lubrikan hidrofob terhadap waktu disintegrasi. Konsentrasi Primojel yang umum digunakan 2 – 8 % dan yang optimum 4 %

b. Crosslinked PVP (Crospovidon)

Dalam perdagangan dikenal sebagai Kollidon CL dan Kollidon CL-M (BASF), Polyplasdon XL dan Polyplasdon XL-10 (GAF). Karakteristik umum Polyplasdon:

- i). Kapasitas pengembangan cukup besar
- ii). Aktivitas kapiler tinggi
- iii). Kapasitas hidrasi superior
- iv). Bulk density rendah
- v). Luas permukaan spesifik besar
- vi). Absorpsi lembab cepat dan tinggi
- vii). Praktis tidak larut dan tidak membentuk gel
- viii). Mempunyai fungsi ganda : pengikat dan disintegran
- ix). Mempercepat laju disolusi

Konsentrasi pemakaian 1 – 5 %

c. Amilum pregelatinasi (misalnya Starch 1500)

d. Croscarmellose sodium (misalnya Ac-Di-Sol dan Explocel)

3. Lubrikan dan Glidan untuk Tablet Cetak Langsung

Jenis lubrikan dan glidan yang digunakan untuk manufaktur tablet dengan kempa langsung sama dengan yang digunakan pada metode lain yaitu:

- a. Lubrikan, misalnya magnesium stearat, asam stearat, natrium stearil fumarat
- b. Glidan, misalnya talkum, silikon dioksida koloidal

Jenis silikon dioksida koloidal Cab-O-Sil atau Aerosil berfungsi mampu memperbaiki sifat aliran masa cetak tablet. Aerosil mempunyai sifat bebas mengalir, anticaking dan anticlogging. Setelah dicampur dengan serbuk lain, akan mengadsorpsi sebagian atau keseluruhan

lembab yang ada pada permukaan pertikel. Konsentrasi efektif sebagai glidan 0,1 – 0,5 %.

E. Potensi Amilum Lokal sebagai Eksiipien dalam Formulasi Sediaan Tablet

Indonesia merupakan salah satu negara yang banyak menghasilkan umbi-umbian yang potensial untuk diproses menghasilkan amilum. Amilum bisa diperoleh dari jagung (*Zea mays*), kentang (*Solanum tuberosum*), singkong (*Manihot utilissima Pohl*) dan lain sebagainya. Dari uraian sebelumnya dinyatakan bahwa amilum merupakan bahan tambahan/eksiipien yang penting dalam formulasi sediaan tablet yang berfungsi sebagai bahan pengisi, bahan pengikat dan bahan penghancur.

Berbagai upaya untuk mengembangkan amilum dari bahan baku dari umbi-umbian lokal sebagai bahan tambahan dalam formulasi sediaan tablet yang diproses dari pisang kepok, jagung, singkong dan ubi jalar yang berfungsi sebagai bahan pengikat dan bahan penghancur.

Berikut adalah karakteristik fisikokimia beberapa amilum yang berasal dari sumber lokal meliputi pisang kepok, jagung, singkong dan ubi jalar.

Tabel 4.4 Karakteristik fisikokimia amilum pisang kepek dan jagung dibandingkan dengan Amprotab (Syukri, 2009).

No.	Karakteristik	Amilum pisang kepek	Amilum jagung	Amprotab
1.	Organoleptik	Serbuk halus, putih, tidak berbau dan tidak berasa	Serbuk kasar, coklat kekuningan, tidak berasa dan tidak berwarna.	Serbuk halus, putih, tidak berbau dan tidak berasa
2.	Kelarutan	Praktis tidak larut dalam etanol (95 %) dan air	Praktis tidak larut dalam etanol (95 %) dan air	Praktis tidak larut dalam etanol (95 %) dan air
3.	Ukuran partikel (μm)	1,01 – 2,00	0,51 - 1,00	1,01 – 2,00
4.	Sudut diam ($^{\circ}$)	11,66	10,10	-
5.	<i>Bulk Density</i> (g/ml)	0,52	0,48	0,47
6.	<i>Tap density</i> (g/ml)	0,75	0,64	0,64
7.	<i>Hausner ratio</i>	1,44	1,33	1,36
8.	<i>Carrs Index</i> (%)	30,00	37,80	27,23
9.	Kandungan lembab (%)	13,48	9,21	11,10

Tabel 4.5 Karakteristik fisikokimia amilum singkong dan ubi jalar dibandingkan dengan Amprotab (Syukri, 2009)

No.	Karakteristik	Amilum singkong	Amilum ubi jalar	Amprotab
1.	Organoleptik	Serbuk halus, putih, tidak berbau dan tidak berasa	Serbuk kasar, coklat kekuningan, tidak berasa dan tidak berwarna.	Serbuk halus, putih, tidak berbau dan tidak berasa
2.	Kelarutan	Praktis tidak larut dalam etanol (95 %) dan air	Praktis tidak larut dalam etanol (95 %) dan air	Praktis tidak larut dalam etanol (95 %) dan air
3.	Ukuran partikel (μm)	1,01 – 1,50	1,01 – 1,50	1,01 – 2,00
4.	Sudut diam ($^{\circ}$)	-	-	-
5.	<i>Bulk Density</i> (g/ml)	0,61	0,46	0,47
6.	<i>Tap density</i> (g/ml)	0,83	0,83	0,64
7.	<i>Hausner ratio</i>	1,36	1,80	1,36
8.	<i>Carrs Index</i> (%)	26,51	27,41	27,23
9.	Kandungan lembab (%)	10,78	12,56	11,10

Karakteristik fisikokimia amilum pisang kepok, amilum jagung, amilum singkong dan amilum ubi jalar memenuhi persyaratan untuk dikembangkan menjadi bahan penghancur dan bahan pengikat pada tablet yang dibuat dengan teknik granulasi.

Soal Latihan

1. Tuliskan persyaratan sediaan tablet yang dihasilkan dalam proses produksi.
2. Uraikan teknik dalam mendesain tablet untuk efek lokal dan tablet untuk efek sistemik.
3. Uraikan formula umum untuk sediaan tablet beserta fungsi dan contoh bahannya.

BAB 5

PROSES MANUFAKTUR SEDIAAN TABLET

Capaian Pembelajaran

Mahasiswa memahami dan mampu menjelaskan tentang:

1. Konsep manufaktur sediaan tablet
2. Proses pembuatan sediaan tablet dengan teknik kempa langsung dan granulasi
3. Jenis-jenis peralatan dalam proses granulasi basah.

A. Pendahuluan

Tablet merupakan sediaan padat yang mengandung dosis tunggal dari satu atau lebih zat aktif. Tablet diperoleh dengan cara pencetakan partikel dan hampir semuanya dimaksudkan untuk penggunaan oral. Tablet merupakan bentuk sediaan yang paling populer karena memberikan banyak keuntungan dibandingkan bentuk sediaan lain yang digunakan untuk pengobatan. Meskipun pengeluaran modal awal untuk manufaktur tablet perlu dipertimbangkan, tablet dapat dihasilkan dengan kecepatan yang lebih tinggi dibandingkan bentuk sediaan yang lainnya bahkan tablet dapat dihasilkan sebanyak satu juta butir per jam.

Tablet merupakan sediaan dalam bentuk kering sehingga lebih stabil. Secara umum tablet memiliki waktu paruh eliminasi yang panjang. Tablet juga lebih mudah dalam hal transportasi karena jumlah eksipiennya relatif sedikit dibandingkan dengan sediaan dalam bentuk cairan. Bagi farmasis, tablet merupakan sediaan yang mudah dalam hal pemberian. Lebih lanjut tablet memiliki keseragaman kandungan zat aktif yang lebih tinggi dibandingkan obat yang lain. Penyalutan yang sesuai dapat menutupi rasa yang tidak enak dan meningkatkan kenyamanan bagi pasien dalam mengkonsumsi obat.

Tablet juga menyediakan suatu sistem penghantaran obat dengan berbagai macam fungsi. Meskipun sebagian besar tablet dimaksudkan

untuk ditelan, proses manufaktur dasar yang sama yang dikaitkan dengan formulasi yang tepat, menyediakan obat-obat untuk sublingual, bukal, vaginal, tablet hisap, tablet larut, tablet terdispersi dan tablet effervescent. Sebagai tambahan juga tersedia teknik-teknik yang dapat memperlama atau pelepasan yang dimodifikasi zat aktif dari tablet.

Secara alamiah tablet hanya memiliki keuntungan-keuntungan di bawah ini jika diformulasi dan dimanufaktur dengan tepat. Tablet yang disiapkan dengan baik akan memiliki kualitas :

1. Mengandung dosis dalam jumlah yang lazim dan dalam batas yang diijinkan.
2. Harus mempunyai kekuatan yang cukup untuk menahan guncangan selama proses manufaktur, transportasi dan penanganan sampai diserahkan pada pasien.
3. Harus menghantarkan obat pada tempat dan kecepatan yang dibutuhkan.
4. Ukuran, rasa dan penampilan harus tidak mengurangi penerimaan dari pasien.

Secara umum ada 3 metode utama dalam proses produksi sediaan tablet, yaitu:

1. Kempa langsung (*Direct compression*)
2. Granulasi basah (*Wet granulation*)
3. Granulasi kering (*Dry granulation*)

Dari semua metode di atas prinsipnya adalah mencampurkan zat aktif dengan eksipien. Eksipien berperan dalam memperbaiki sifat fisik dari tablet. Permasalahan yang biasanya muncul sebelum pemilihan metode yang cocok untuk dikembangkan adalah :

1. Pada obat dengan dosis kecil biasanya akan sulit untuk mendapatkan keseragaman kandungan (keakuratan dan ketepatan kandungan unit dosis).
2. Pada obat dengan dosis besar biasanya mengalami kesulitan dalam proses pencetakan.

3. Ketersediaan hayati (pada obat dengan kelarutan rendah dalam air atau kesalahan dalam formulasi)

Untuk mengatasi problem di atas diperlukan pemilihan metode yang tepat sebelum dilakukan proses pencetakan tablet. Desain dan formulasi sediaan tablet (kompresi) tujuannya adalah untuk memaksimalkan kekompakan (*compactibility*), sifat alir (*fluidity*) dan pelincir (*lubricity*). Untuk itu pemilihan bahan tambahan dan pemilihan metode pembuatan merupakan faktor kritis yang harus diperhatikan untuk memperoleh tablet yang memenuhi persyaratan.

Secara umum, pemilihan metode manufaktur tablet tergantung pada sejumlah faktor yaitu:

1. Stabilitas fisika dan kimia zat aktif selama proses manufaktur
2. Ketersediaan peralatan prosesing yang diperlukan
3. Biaya proses manufaktur
4. Eksipien yang digunakan untuk memformulasi produk.

B. Metode Pembuatan Tablet

Berdasarkan prinsip pembuatannya, dapat dibedakan 2 metode pembuatan tablet, yaitu metode cetak langsung dan metode granulasi.

1. Metode cetak langsung

Pembuatan tablet dengan menggunakan granulasi basah atau metode granulasi kering, membutuhkan serangkaian operasi unit, memakan waktu dan berpotensi mahal. Untuk itu diperlukan pilihan metode manufaktur yang berpotensi lebih menarik untuk pembuatan tablet yang hanya membutuhkan pencampuran serbuk dan berikutnya proses pencetakan, sehingga menghindari proses granulasi (dan operasi unit terkait). Proses ini disebut kompresi/cetak langsung. Mekanisme interaksi partikel-partikel dalam tablet yang dihasilkan oleh kompresi langsung serupa dengan operasi pada tablet yang diproduksi oleh granulasi kering dan roller compaction. Pada obat dengan dosis rendah secara umum dapat dilakukan teknik kempa langsung. Metode ini

sangat sederhana yang diawali dengan pencampuran berikut langsung dicetak menjadi tablet. Metode ini cocok untuk obat-obat yang memiliki kemampuan dicetak sangat baik atau dicampurkan terlebih dahulu dengan bahan pengisi yang memiliki kemampuan dicetak yang baik. Jika zat aktif tidak memiliki kemampuan dicetak yang baik serta sifat alir yang baik perlu dilakukan upaya untuk perbaikan kemampuan cetak dan sifat alir tersebut dengan memilih bahan pengisi yang mampu memperbaiki kemampuan cetak dan sifat alirnya.

Bahan pengisi yang memiliki kemampuan cetak dalam tablet untuk kempa langsung memiliki persyaratan sebagai berikut :

- a. Memiliki sifat alir dan kompresi yang baik
- b. Tidak berkehasiat secara fisiologis (*inert*)
- c. Tidak berasa
- d. Mampu mengalami disintegrasi
- e. Ekonomis dari segi biaya

a. Formula umum dan efisiensi tablet kempa langsung

Formula umum untuk dan bahan-bahan yang banyak digunakan sebagai bahan pengisi sekaligus bahan pengikat untuk tablet kempa langsung adalah sebagai berikut :

Tabel 5.1 Formula umum tablet kempa langsung

Bahan	Jumlah
Za aktif	1 bagian
Bahan pengisi-pengikat	2 – 3 bagian
Bahan penghancur	
Super disintegran	2 – 5 %
Glidan	
Silika koloidal	0.5 – 1 %
Lubrikan	
Magnesium stearat	0,5 – 1 %

Tabel 5.2 Bahan pengisi yang sering digunakan dalam tablet kempa langsung

Bahan Pengisi	Nama Dagang	Sifat
Mikrokristalin selulosa	Avicel PH	Kemampuan cetak sangat baik (<i>compressible</i>)
Mikrofin selulosa	Elcema	
Laktosa ; <i>spray-dried</i>	Zeparox	Sangat kompresibel ; sifat alir baik ; <i>bulk density</i> tinggi
Amilum dimodifikasi (<i>modified starch</i>)	Starch 1500	Lebih banyak digunakan sebagai disintegran
Sukrosa – Dekstrin copresipitat	Dipac	Sifat alir baik ; sensitif terhadap lembab
Dekstrosa - Maltosa	Emdex	
Dikalsium fosfat	Emcompress	Tidak larut dalam air ; sifat alir baik

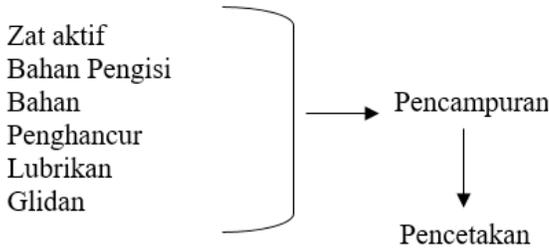
Secara umum bahan pengisi sekaligus bahan pengikat untuk tablet kempa langsung adalah bahan pengisi yang sudah dimodifikasi secara fisik. Berikut adalah contoh bahan pengisi dan sekaligus bahan pengikat untuk tablet kempa langsung.

- i. Mikrokristalinselulosa (MCC) ; diisolasi dari serat selulosa dengan hidrolisis asam (nama dagang Avicel). Bahan ini merupakan material yang paling kompatibel tersedia untuk penggunaan farmasetik.
- ii. *Spray processed lactose* [Fast Flo Lactose]. Merupakan minigranulasi dari kristal laktosa yang terikat dengan sejumlah kecil laktosa amorf.
- iii. *Dicalcium phosphate dihydrate, unmilled* [Ditab, Emcompress]. Merupakan minigranul yang terbuat dari kristalit yang teraglomerasi.
- iv. *Spray processesd sucrose* [Dipac]. Digunakan untuk tablet kunyah. Merupakan minigranulasi dari kristal gula yang terikat dengan dekstrin amorf.

b. Proses pembuatan tablet secara kempa langsung

Metode cetak langsung sangat cocok untuk zat aktif yang memiliki sifat alir dan kekompakan yang baik. Metode ini merupakan proses dimana tablet dicetak langsung dari campuran serbuk zat aktif dan eksipien. Eksipien yang umum adalah pengisi, disintegran dan lubrikan. Untuk menghasilkan tablet yang baik, campuran serbuk harus mengalir secara seragam dan membentuk massa yang kompak.

Produksi tablet secara kempa langsung dilakukan sebagai berikut :



Gambar 5.1 Proses pembuatan tablet secara kempa langsung

c. Tahapan pembuatan tablet secara kempa langsung

i). Premilling komponen formulasi.

Dalam pembuatan tablet secara kempa langsung, ukuran partikel dan distribusi ukuran partikel dari zat aktif dan eksipien merupakan faktor penentu yang penting untuk mendapatkan sifat kompresi yang baik campuran serbuk. Eksipien dapat dibeli dengan spesifikasi ukuran partikel tertentu, sedangkan sifat ukuran partikel obat seringkali perlu dimodifikasi dengan penggilingan menggunakan Quadro Comil atau penggilingan dengan energi tinggi menggunakan Fitzmill. Operasi Quadro Comil dapat dilihat pada gambar 5.2 dan operasi Fitzmill diilustrasikan pada Gambar 5.3.

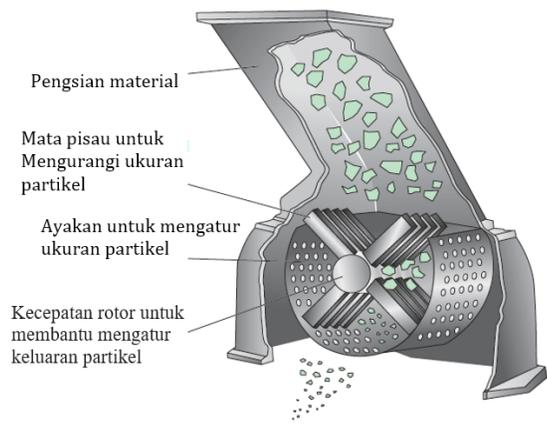


A

B

Gambar 5.2 Quadro Comil. (A) Unit penggerak (kondisi terbungkus), ruang berbentuk kerucut dan zona pengumpulan serbuk. (B) Ruang berbentuk kerucut, ayakan dan impeller yang berputar (Jones, David S, 2008).

Dalam Quadro Comil (Gambar 5.2) serbuk kering ditempatkan di dalam ruang berbentuk kerucut (berisi ayakan ukuran mesh yang ditentukan). Serbuk kemudian dilewatkan melalui ayakan dengan cara sentrifugal oleh aksi impeller yang berputar, selanjutnya serbuk dikumpulkan.



Gambar 5.3 Operasi Fitzmill (<http://www.fitmill.com>)

Dalam proses ini serbuk dimasukkan ke dalam ruang yang terkena sistem pisau berputar. Ukuran partikel dikurangi oleh pemotongan dari pisau atau tabrakan partikel oleh mata pisau dan ayakan di pinggiran ruangan. Partikel yang digiling kemudian dilewatkan melalui ayakan. Ukuran partikel/distribusi ukuran partikel dapat dikendalikan dengan mengubah kecepatan rotor, morfologi mata pisau dan ukuran mesh ayakan.

ii). Pencampuran zat aktif dengan eksipien (dalam bentuk serbuk, termasuk lubrikan)

Tahapan ini melibatkan pencampuran semua serbuk eksipien dan obat (termasuk lubrikan) ke dalam pencampur/mixer serbuk. Jenis mixer yang digunakan untuk proses ini adalah: (1) planetary bowl mixer; (2) rotating drum mixer (seperti Y-cone, cube atau double-cone mixer); dan (3) high-speed mixer (seperti Diosna mixer).

iii). Pencetakan campuran serbuk menjadi tablet

Metode kempa langsung memerlukan pendekatan baru dan kritis dalam menyeleksi bahan baku, sifat aliran dari campuran serbuk dan efek formulasi yang bervariasi (tahap kompresibilitas). Keuntungan metode cetak langsung adalah:

- a. Ekonomis
Ekonomis karena terjadi reduksi waktu proses, ongkos produksi, tahap-tahap pembuatan, jenis alat, ruangan yang dibutuhkan dan jumlah tenaga yang mengerjakan
- b. Eliminasi panas dan lembab
Eliminasi panas dan lembab sangat bermanfaat untuk zat aktif yang peka terhadap panas dan lembab
- c. Mempercepat disolusi
Disolusi merupakan salah satu proses optimasi disintegrasi tablet. Disintegan yang ditambahkan pada proses granulasi basah diketahui kurang efektif dibandingkan cetak langsung, karena pada tablet cetak

langsung tablet lebih cepat terdisintegrasi menghasilkan partikel, sedangkan pada metode granulasi, tablet terdisintegrasi dulu menjadi granul, baru kemudian menjadi partikel

- d. Stabil
Stabilitas beberapa senyawa kimia tidak menjadi problem, karena lembab sebagai penyebab utama ketidakstabilan dieliminasi
- e. Ukuran partikel
Keseragaman lebih terjamin dibandingkan dengan metode granulasi, dimana fase luar ditambahkan sebagai fines.

Sedangkan keterbatasan metode cetak langsung adalah:

- a. Teknologi
Ada masalah aliran dan ikatan untuk dapat membentuk massa cetak yang kuat serta kecepatan untuk meningkatkan laju produksi
- b. Zat aktif
 1. Dosis rendah (< 50 mg)
Ada masalah keseragaman distribusi obat, kemungkinan tidak tercampur dengan eksipien atau terjadi pemisahan selama proses kompresi
 2. Dosis tinggi
Senyawa-senyawa dengan bulk volume besar, kompresibilitas rendah dan aliran buruk tidak mungkin dicetak dengan metode cetak langsung
- c. Pemilihan eksipien sangat kritis
Pengisi-pengikat harus mempunyai kompresibilitas dan waktu alir yang baik. Sebaiknya diketahui potensial pengencerannya (bagian yang dikompresi menjadi

- massa kompak dengan menggunakan pengisi tersebut). Potensial ini sebenarnya juga dipengaruhi oleh zat aktif
- d. Dapat terjadi pemisahan setelah proses pencampuran Berkurangnya lembab dapat meningkatkan muatan elektrostatik, sehingga dapat menyebabkan pemisahan (*unblending*). Perbedaan ukuran partikel dan bobot jenis antara obat dan eksipien juga dapat menyebabkan *unblending*. *Unblending* dapat diatasi dengan cara:
 1. Menggunakan eksipien dengan ukuran partikel yang mendekati ukuran partikel zat aktif.
 2. Pencampuran dapat dilakukan secara bertahap : zat aktif yang telah dihaluskan dicampur dengan eksipien dengan ukuran partikel paling besar. Akibatnya partikel zat akan terjerat secara bertahap dan tidak teratur pada permukaan partikel pengisi (terikat dengan gaya van der waals atau gaya elektrostatik)

Eksipien ideal untuk tablet cetak langsung adalah sebagai berikut :

- a. Kemampuan mengalir tinggi (aliran sangat baik)
- b. Kompresibilitas dan kompaktilitas tinggi
- c. Inert secara fisiologi
- d. Tersatukan dengan berbagai zat aktif
- e. Tidak menunjukkan adanya perubahan sifat fisika atau kimia, serta stabil terhadap udara, kelembaban dan panas
- f. Mempunyai kapasitas yang tinggi untuk mengencerkan zat aktif (lazim dinyatakan sebagai persentase zat non compresibel atau sebagai ratio pengenceran obat yang optimum)
- g. Tidak berwarna dan tidak berasa
- h. Dapat diwarnai secara merata oleh zat warna
- i. Relatif tidak mahal

- j. Mempunyai raba mulut (*mouth feel*) yang baik, khususnya jika digunakan untuk tablet kunyah
- k. Tidak mempengaruhi bioavailabilitas zat aktif
- l. Ukuran partikelnya ekuivalen dengan kebanyakan zat aktif
- m. Dapat dicetak ulang (*rework*) tanpa mengurangi sifat aliran dan/atau kompresibilitasnya
- n. Mempunyai profil tekanan vs kekerasan yang baik (makin besar tekanan yang diberikan, kekerasan tablet makin meningkat)

Secara umum, pengisi dan pengikat untuk tablet kempa langsung merupakan bahan pengisi umum yang digunakan tetapi telah dimodifikasi secara fisik. Contoh bahan pengisi dan pengikat untuk tablet secara kempa langsung adalah sebagai berikut.

c. Pengembangan formulasi tablet cetak langsung

Keberhasilan formulasi tablet cetak langsung tergantung pada kecermatan memilih sifat-sifat eksipien dan optimasi kompresibilitas, aliran dan lubrikasi campuran serbuk

i). Kompresibilitas dan Kompaktibilitas

Formulasi diarahkan pada optimasi kekerasan tablet tanpa pemakaian kekuatan kompresi yang berlebihan, serta memberikan disintegrasi dan disolusi obat yang cepat. Jika kadar obat kecil, kompresibilitas tidak menjadi problem. Yang menjadi problem adalah homogenitas distribusi obat dan keseragaman kandungan. Tapi jika kadar obat cukup besar, timbul masalah sifat-sifat zat aktif, tipe dan konsentrasi eksipien.

Pengikat kering yang efektif antara lain adalah Avicel 3 – 5 %. Sedangkan konsentrasi Avicel ± 65 % lazim digunakan untuk mengikat zat aktif yang mempunyai karakteristik kompresibilitas yang jelek. Kebanyakan disintegran, seperti : amilum, dan glidan dapat mengurangi kompresibilitas massa

cetak. Sedangkan sifat-sifat kompresibilitas eksipien juga dapat bersifat aditif, seperti : campuran *Avicel* dan *spray-dried lactose*

ii). Aliran

Sifat aliran penting dalam hal pencampuran, homogenitas serbuk, keseragaman pengisian *die* dan keseragaman bobot tablet. Jika dosis obat kecil, maka proses penghalusan obat (untuk memperbaiki disolusi) tidak akan menimbulkan problem. Tetapi jika dosis obat cukup besar, diperlukan pemilihan pengisi yang sesuai dan penambahan glidan. Glidan yang sesuai adalah *micronized silica*, seperti : Cab-O-Sil atau Syloid 0,1 – 0,5 %.

Pada konsentrasi glidan yang lebih besar, akan terjadi peningkatan variasi bobot tablet dan kekerasan tablet berkurang. Tetapi jumlah glidan yang besar mungkin juga berfungsi sebagai antiadheran dan mereduksi masalah *filming* dan *picking* pada permukaan *punch*. Hampir semua disintegran memperlambat aliran. Oleh sebab itu untuk mendapatkan waktu disintegrasi yang optimal sebaiknya digunakan ukuran partikel disintegran yang sekecil mungkin (kalau dapat yang lebih kecil dari zat aktif). Makin seragam ukuran partikel dan makin mirip bobot jenisnya, maka makin kecil kemungkinan terjadi *unblending* atau pemisahan.

Diantara beberapa metode untuk menetapkan sifat aliran, metode penetapan *free-flow cone height* merupakan metode yang mudah dilakukan dan mempunyai reproduibilitas yang baik. Caranya: Serbuk dialirkan melalui pengayak yang sesuai (tanpa diberi tekanan), sehingga terbentuk kerucut (*cone*) di atas selinder, yang diletakkan di bawah ayakan dengan jarak 3 – 10 cm. Selanjutnya diukur tinggi kerucut tersebut. Makin rendah tinggi kerucut, sifat alir serbuk makin baik. Metode lain untuk menetapkan aliran

adalah dengan menggunakan parameter laju aliran (*flow rate*) dan penetapan sudut jatuh/diam (*angle of repose*)

iii). **Lubrikasi**

Dua hal yang berhubungan dengan masalah lubrikasi adalah:

- Tipe dan jumlah lubrikan yang dibutuhkan untuk mendapatkan efek lubrikasi yang memadai
- Efek pelunakan tablet akibat lubrikasi

Karena umumnya ukuran partikel untuk tablet cetak langsung lebih kecil dari granul, maka dibutuhkan jumlah lubrikan yang lebih banyak (karena lebih besar permukaan yang harus dilapisi). Akibatnya efek pelunakan juga akan lebih besar. Selama pencampuran mungkin seluruh permukaan serbuk sudah terlapisi, dan mungkin juga belum. Oleh sebab itu waktu pencampuran merupakan faktor yang penting dalam metode cetak langsung (lebih penting daripada dalam granulasi). Hasil penelitian menunjukkan bahwa kekerasan, waktu disintegrasi dan disolusi tablet yang mengandung laktosa dan Avicel dipengaruhi oleh lamanya waktu pencampuran.

2. **Metode granulasi**

Apabila teknik kempa langsung tidak praktis untuk dilakukan dikarenakan zat aktif tidak memiliki sifat alir dan kekompakan yang baik maka dilakukan teknik granulasi. Granulasi merupakan proses meningkatkan ukuran partikel. Sehingga ukuran partikel yang lebih besar ini berperan untuk memperbaiki sifat alir. Proses granulasi dilakukan dengan penambahan cairan bahan pengikat. Penambahan cairan bahan pengikat dalam bentuk musilago inilah yang berperan untuk memperbaiki kekompakan (*compactibility*) dari campuran zat aktif dan ekspipien.

Metode ini merupakan proses yang kompleks diawali dengan pembentukan granul dari campuran serbuk berikut granul yang dihasilkan dicetak menjadi tablet. Metode ini dibagi 2 berdasarkan

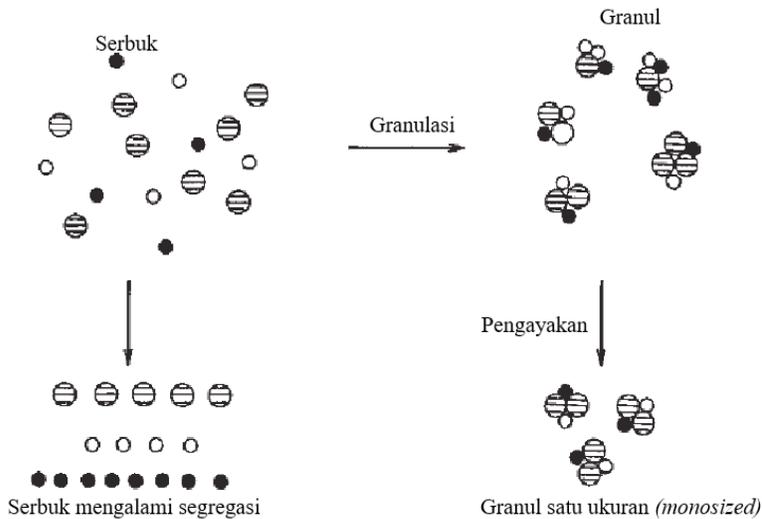
kestabilan zat aktifnya terhadap air dan pemanasan.

- a. Granulasi basah, cocok untuk zat aktif yang tahan terhadap air dan pemanasan
- b. Granulasi kering, dilakukan pada zat aktif yang rusak oleh air dan atau pemanasan.

Pemilihan dari metode di atas tergantung pada takaran / ukuran dosis, kekompakan dan sifat alir dari zat aktif, stabilitas dan karakteristik dari zat aktif. Takaran dosis merupakan pertimbangan awal yang dilakukan. Pada obat dengan dosis rendah sebagian besar formulasi tablet adalah bahan tambahan sehingga faktor kritis yang diperhatikan adalah keseragaman kandungan zat aktif. Sedangkan pada obat dosis besar sebagian besar formulasi tablet adalah bahan zat aktif sehingga faktor kritis yang diperhatikan adalah kekompakan dan sifat alir.

Granulasi merupakan proses partikel primer serbuk dibuat berikatan untuk menjadi lebih besar, wujud multipartikel ini disebut dengan granul. Granul farmasetik secara khusus memiliki range ukuran partikel antara 0,2 sampai 4 mm, tergantung pada penggunaannya. Alasan dilakukannya proses granulasi adalah sebagai berikut :

- a. Untuk mencegah segregasi dari campuran serbuk
Segregasi (pemisahan) dikarenakan perbedaan ukuran dan densitas dari komponen dari campuran. Granulasi yang ideal akan mengandung semua konstituen dari campuran dari porsi yang tepat, dan segregasi dari bahan tidak terjadi, sebagaimana gambar berikut.



Gambar 5.4 Granulasi untuk mencegah segregasi

- b. Untuk memperbaiki sifat alir dari campuran. Kebanyakan serbuk, karena ukuran partikelnya kecil, bentuk tidak beraturan atau karakteristik permukaan yang kohesif sehingga sifat alirnya jelek. Aliran yang jelek akan menghasilkan variasi bobot pada tablet.
- c. Untuk memperbaiki karakteristik kemampuan cetak dari campuran. Beberapa serbuk sulit untuk dikempa, tetapi granul dan beberapa formulasi seringkali lebih mudah dikempa dan menghasilkan tablet yang lebih kuat. Ini dikaitkan dengan distribusi dari bahan pengikat pada granul dan merupakan suatu fungsi dari metode yang dilakukan untuk menghasilkan granul.

Metode granulasi digunakan karena metode kempa langsung tidak dapat dikembangkan dengan alasan dosis zat aktif besar, kurang kompatibel dan sifat alir zat aktif tidak baik. Granulasi merupakan proses

untuk meningkatkan ukuran partikel sehingga meningkatkan sifat alir dari bahan obat. Penambahan bahan pengikat akan menyebabkan bahan terikat pada granul sehingga membantu peningkatan kekompakan tablet. Tujuan dari proses granulasi adalah sebagai berikut :

- a. Untuk memperbaiki sifat alir material
- b. Untuk karakteristik kompresi
- c. Untuk mencegah terjadinya segregasi dari campuran serbuk dan granul

Mekanisme proses granulasi adalah sebagai berikut :

1. Mekanisme ikatan partikel

Untuk membentuk granul, harus dibentuk ikatan antara partikel serbuk sehingga partikel akan berikatan dan ikatan ini harus memiliki kekuatan yang cukup untuk mencegah granul pecah menjadi serbuk pada saat penanganan. Ada lima mekanisme ikatan antar partikel :

- a. Gaya adhesi dan kohesi dalam lapisan cairan yang tidak bergerak antara partikel utama masing-masing serbuk
- b. Gaya antarmuka dalam lapisan cairan yang bergerak dengan granul
- c. Pembentukan jembatan padat setelah pelarut menguap
- d. Gaya tarik antara partikel padat
- e. Penyatuan antar partikel secara mekanik (*mechanical interlocking*)

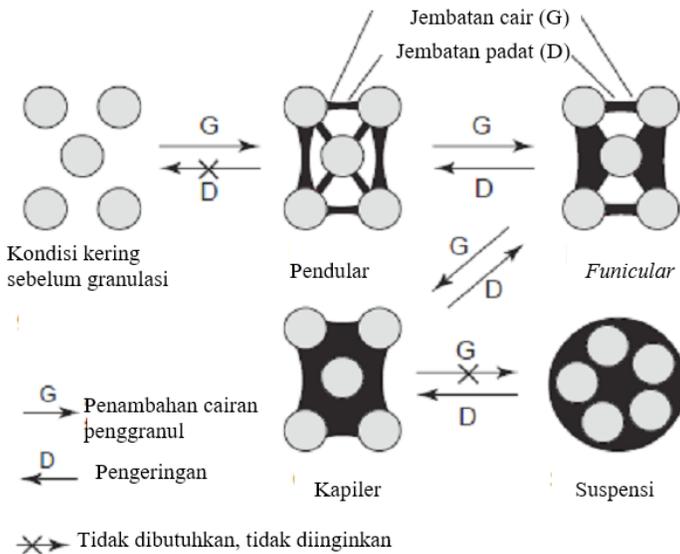
a. Gaya adhesi dan kohesi dalam lapisan tidak bergerak

Jika cairan yang cukup ada dalam serbuk untuk membentuk suatu yang tipis, lapisan tidak bergerak, akan efektif mengurangi jarak antar partikel dan meningkatkan area kontak antara partikel. Kekuatan ikatan antara partikel akan ditingkatkan karena ini, karena gaya van der Waals gaya tarik menarik sebanding dengan diameter partikel dan berbanding terbalik dengan kuadrat jarak pemisahan.

Situasi ini akan muncul dengan lembab yang diabsorpsi dan perkiraan kohesi dari serbuk yang agak lembab. Meskipun lapisan tersebut masih ada sebagai cairan sisa setelah granulasi disiapkan dengan granulasi basah telah dikeringkan, tidak mungkin bahwa mereka berkontribusi sangat signifikan pada kekuatan granul akhir. Pada granulasi kering, bagaimanapun tekanan yang digunakan akan meningkatkan kontak antara lapisan dan penurunan jarak antar partikel; dan ini akan berkontribusi pada kekuatan granul akhir.

b. Gaya antarmuka dalam lapisan cairan bergerak

Selama cairan granulasi basah ditambahkan pada campuran serbuk dan akan terdistribusi sebagai lapisan disekeliling dan antar partikel. Cairan yang mencukupi biasanya ditambahkan untuk melebihi yang diperlukan untuk suatu lapisan yang tidak bergerak dan untuk menghasilkan suatu lapisan bergerak. Ada tiga keadaan distribusi air antar partikel yang diilustrasikan pada gambar. 5.5



Gambar 5.5 Distribusi air antara partikel dari granul selama pembentukan dan pengeringan (Salman, 2007)

Pada suhu yang rendah, disebut dengan **pendular** (**pendular state**), partikel berikatan sesamanya dengan cincin berbentuk lensa dari cairan. Ini menyebabkan adhesi dikarenakan gaya tegangan permukaan pada antarmuka. Apabila semua udara telah digantikan dari antara partikel kondisi **capillary** tercapai, dan partikel dipengaruhi oleh hisapan **capillary** pada antarmuka cairan/udara, yang sekarang hanya pada permukaan granul. Kondisi **funicular** merupakan suatu tahapan antara pendular dan capillary. Kekuatan gaya tarik (*tensile strength*) granul lembab meningkat kira-kira tiga kali antara kondisi **pendular** dan **capillary**.

c. Jembatan padat

Ini dapat dibentuk oleh : (1) Peleburan parsial; (2) Pengerasan bahan pengikat; dan (3) Kristalisasi dari bahan terlarut.

d. Gaya tarik antara partikel padat

Dengan adanya cairan dan jembatan padat terbentuk dengan bahan pengikat, ada dua jenis gaya tarik yang dapat bekerja antara partikel dalam sistem farmasetik.

- (1) *Gaya elektrostatis*, penting dalam menyebabkan kohesi serbuk dan pembentukan awal dari aglomerat, seperti selama pencampuran. Secara umum tidak berkontribusi signifikan pada kekuatan akhir dari granul.
- (2) *Gaya Van der Waals*, bagaimanapun juga gaya ini kira-kira empat kali lipat lebih besar dari pada gaya elektrostatis dan berkontribusi signifikan terhadap kekuatan granul yang dihasilkan dengan granulasi kering.

2. Mekanisme pembentukan granul

Pada metode kering, adhesi partikel diakibatkan oleh tekanan yang diberikan. Suatu material yang kompak yang dihasilkan lebih besar dari ukuran granul yang dibutuhkan, dan oleh sebab itu ukuran granul yang diharapkan dapat dicapai dengan penggilingan dan pengayakan. Pada metode granulasi basah, cairan ditambahkan pada serbuk kering yang

harus terdistribusi dengan pengadukan mekanik yang dilakukan pada granulator. Prinsip pengikatan partikel sesamanya dikarenakan lapisan cairan, dan lebih lanjut penambahan pengadukan dan/atau cairan yang menyebabkan lebih banyak partikel berikatan. Mekanisme granulasi yang diusulkan dapat dibagi atas tiga tahap.

a. Pembentukan dasar/inti (nucleation)

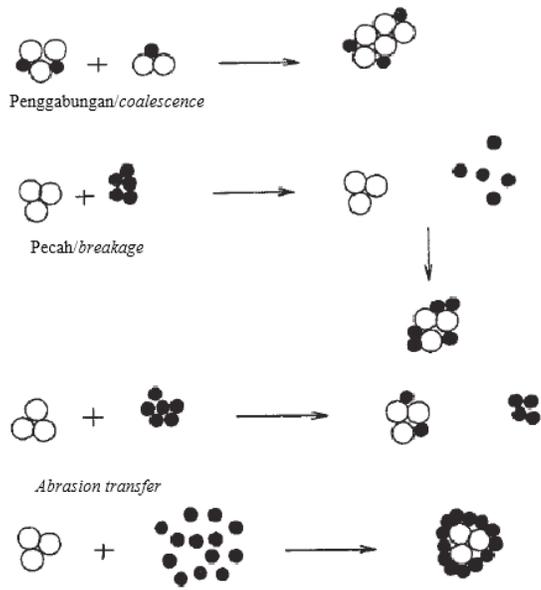
Granulasi diawali dengan kontak antar partikel dan adhesi yang dikarenakan jembatan cairan. Sejumlah partikel akan bergabung untuk membentuk *pendular state* yang diilustrasikan pada gambar di atas. Lebih lanjut pengadukan menjadikan badan pendular untuk membentuk *capillary state*, dan badan ini bekerja sebagai inti untuk lebih lanjut pertumbuhan granular.

b. Transisi

Inti (*nuclei*) dapat tumbuh dalam dua cara yang memungkinkan; salah satunya partikel tunggal dapat ditambahkan pada inti dengan jembatan pendular, atau dua atau lebih inti dimungkinkan bergabung. Inti yang bergabung akan berubah bentuk dengan pengadukan dari dasar.

c. Pertumbuhan bola (ball growth)

Lebih lanjut granul tumbuh menghasilkan granul yang besar, bulat dan ukuran partikel rata-rata dari sistem granulasi akan meningkat dengan waktu. Jika pengadukan dilanjutkan, penggabungan granul akan berlanjut dan menghasilkan sesuatu yang tidak dapat digunakan, sistem massa yang berlebihan meskipun ini tergantung pada jumlah cairan yang ditambahkan dan sifat dari material yang digranulasi. Ada empat mekanisme yang memungkinkan dari pertumbuhan bola yang diilustrasikan pada gambar 5.6.



Gambar 5.6 Mekanisme pertumbuhan bola selama granulasi (Salman, 2007)

Coalescence merupakan dua atau lebih granul bergabung untuk membentuk granul yang lebih besar.

Breakage merupakan granul pecah menjadi fragmen yang mengikat pada granul yang lain membentuk suatu lapisan material di atas granul yang lain.

Abrasion transfer merupakan pengadukan granul yang mengarahkan pada ikatan material dari granul. Material yang terkikis ini mengikat pada granul lain sehingga meningkatkan ukurannya.

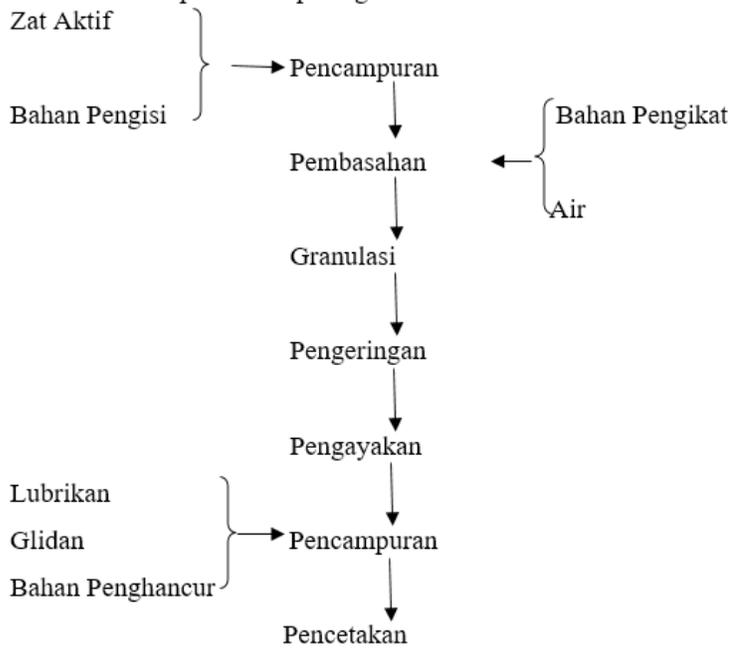
Layering merupakan apabila beberapa *batch* dari campuran serbuk ditambahkan pada bagian dasar dari granul serbuk akan mengikat pada granul, membentuk lapisan di atas permukaan dan meningkatkan ukuran granul.

a. Metode granulasi basah

Granulasi basah merupakan metode tertua dan sampai sekarang masih banyak digunakan. Granulasi basah diawali dengan pembuatan massa granul yang berasal dari campuran serbuk atau partikel menggunakan cairan penggranul. Cairan penggranul mengandung pelarut yang harus dihilangkan dengan teknik pengeringan dan pelarut tidak toksik. Secara khusus pelarut yang digunakan adalah air, etanol dan isopropanol. Cairan penggranul biasanya digunakan pelarut yang mengandung bahan pengikat (*adhesive*). Air biasanya digunakan sebagai cairan penggranul karena tidak mudah terbakar dan ekonomis dari segi biaya. Bagaimanapun juga air dimungkinkan dapat mempengaruhi stabilitas zat aktif dan menyebabkan hidrolisis. Keterbatasan lainnya dari air adalah dibutuhkannya waktu yang lebih lama untuk kontak dengan panas pada saat pengeringan sehingga mempengaruhi stabilitasnya. Pada obat-obat yang sensitif terhadap air ada 2 alternatif yang dapat dilakukan yaitu menggunakan pelarut organik sebagai pelarut bahan pengikat dan menggunakan metode granulasi kering.

Setelah dilakukan proses pencampuran partikel kering dengan cairan penggranul akan diperoleh massa granul yang basah. Massa granul basah ini diayak untuk menghasilkan granul yang diharapkan dan berikut dikeringkan. Berikutnya granul kering diayak lagi untuk menyeragamkan ukuran partikel.

Proses granulasi basah dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 5.7 Proses Pembuatan Tablet dengan Teknik Granulasi Basah

Pada gambar di atas khusus untuk penambahan bahan penghancur ada 3 cara yaitu;

- a. Ditambahkan pada saat pencampuran akhir (seperti gambar 4.3, disebut juga dengan ekstragranular)
- b. Ditambahkan bersamaan dengan zat aktif dan bahan pengisi dan bahan penghancur ikut digranul (disebut juga metode intragranular)
- c. Ditambahkan setengah bagian dengan metode intragranular dan setengah bagian ditambahkan dengan metode ekstragranular (disebut juga metode kombinasi ekstra dan intra granular).

Disebut granulasi basah karena dalam proses pembuatannya granulnya mempergunakan larutan bahan pengikat didalam air seperti mucilago CMC, gom arab, gelatin, pasta pati dan lain-lain sesuai dengan sifat yang dimiliki zat khasiat yang akan dibuat tablet

Bahan pengikat lain seperti air, alkohol ataupun campuran air-alkohol serta bahan pengikat yang larut dalam alkohol maupun larut dalam pelarut organik lainnya dapat juga digunakan dalam proses granulasi basah ini. Tablet yang dihasilkan dari cara granulasi basah pada umumnya lebih kompak dan lebih keras dibandingkan dengan tablet hasil pencetakan secara langsung ataupun cara *slugging*

Tahap-tahap pengerjaan dalam proses granulasi basah ini adalah :

- a. Penimbangan
- b. Pencampuran
- c. Granulasi

Campuran serbuk yang telah melalui tahap pencampuran dibasahi dengan larutan bahan pengikat yang cocok sampai diperoleh distribusi bahan pengikat yang homogen.. Dalam skala besar digunakan Glen Mixer atau Hobart Mixer. Pada alat ini larutan bahan pengikat ditambahkan sedikit demi sedikit kedalam campuran serbuk yang dibiarkan berputar sampai larutan bahan pengikat terdistribusi merata, membentuk adonan yang diinginkan

- d. Pengayakan massa basah

Pengayakan dimaksudkan untuk menghasilkan granul dengan ukuran yang sama di samping untuk membentuk massa granul yang lebih kompak. Dalam proses pengayakan perlu diperhatikan logam yang digunakan pada ayakan tersebut ada zat khasiat tertentu seperti Vitamin C yang mengalami penurunan potensi akibat pengaruh logam tembaga.

Dalam skala besar, massa basah yang dihasilkan dilewatkan kedalam *Stokes Oscillator/Colton Rotary Granulator/Fitzpatrick*

Comminuting mill / Stokes Tornato mill yang masing-masing dilengkapi dengan ayakan yang berbeda-beda ukurannya sesuai dengan ukuran granul yang diharapkan. Granul yang terbentuk langsung ditampung dalam nampan yang beralaskan kawat dilapisi kertas perkamen yang bersih

e. Pengeringan

Dalam skala lab dilakukan dalam lemari pengering dengan suhu 50 – 60 °C. Di Industri dilakukan pada *Fluidized bed drier*, lemari pengering yang dilengkapi dengan lampu inframerah. Selama proses pengeringan berlangsung dilakukan kontrol terhadap suhu pengeringan dan lamanya waktu pengeringan. Suhu dan waktu pengeringan berpengaruh dalam menentukan kadar air yang masih terdapat didalam granul yang kering. Kadar air sisa untuk setiap granul zat khasiat tidak sama. Air sisa berguna untuk mengaktifkan kembali fungsi bahan pengikat di samping untuk menekan kemungkinan timbulnya muatan elektrostatika sewaktu pencetakan

Pemilihan alat pengering sebaiknya didasarkan atas kemampuan pengering tersebut untuk memberikan harga kadar air yang dapat dipercaya ketepatannya. Pengukuran kadar air secara otomatis dapat dilakukan dengan menggunakan alat *Moisture Balance* yang pada umumnya dilengkapi dengan lampu IR untuk mengeringkan granul-granul yang akan ditentukan kadar airnya. Alat ini terbatas penggunaannya hanya untuk granul yang mengandung zat khasiat yang tidak mudah menguap

f. Pengayakan massa kering

Granul yang telah dikeringkan kembali diayak dengan menggunakan cara yang sama seperti halnya sewaktu pengayakan massa basah, bedanya disini hanya pada ukuran mesh ayakan yang digunakan. Untuk pengayakan massa

kering digunakan ayakan dengan mesh lebih besar daripada mesh sewaktu pengayakan massa basah. Misal sewaktu pengayakan massa basah menggunakan ayakan 12 mesh maka pada pengayakan massa kering digunakan ayakan 14 mesh. Pada saat ini biasanya dihasilkan *fines*

g. Lubrikasi

Granul kering yang telah melewati tahap pengayakan kembali dicampurkan dengan bahan lubrikan tablet. Bahan lubrikan ini berbentuk halus yang fungsinya sinergis dengan fungsi *fines* yakni membantu memperbaiki aliran massa cetak

Mekanisme lubrikasi dapat berlangsung sebagai berikut :

- a. Sebagai bahan yang halus maka bahan lubrikan ini mampu mengisi lekukan-lekukan yang terdapat pada permukaan granul sehingga memperbaiki permukaan granul menjadi lebih licin dan halus, akibatnya granul-granul tersebut dapat mengalir dengan lebih baik
- b. Bahan lubrikan ini diadsorpsi oleh permukaan granul membentuk suatu lapisan yang tipis dan mampu mencegah timbulnya daya kohesi antar granul

Tahap-tahap yang dilakukan dalam pembuatan tablet :

- i). Penyiapan larutan pengikat
- ii). Pembasahan campuran serbuk dengan larutan pengikat untuk membentuk massa yang basah
- iii). Pengayakan kasar massa yang basah dengan ayakan 6 – 12 mesh
- iv). Pengeringan granul yang lembab
- v). Pengayakan granul kering dengan ayakan 14 – 20 mesh
- vi). Pencampuran granul yang telah diayak dengan lubrikan
- vii). Kompresi tablet

b. Metode granulasi kering

Proses ini menunjukkan granulasi campuran serbuk kering dengan cara kompresi tanpa melibatkan panas dan pelarut. Pada metode ini partikel serbuk dijadikan agregat dengan tekanan yang tinggi. Metode ini khususnya cocok untuk senyawa aktif yang peka terhadap panas dan lembab.

Ada dua metode proses yang digunakan dalam granulasi kering, yaitu;

- i) *Slugging*, yang ditujukan untuk menghasilkan tablet dengan ukuran yang besar (*slug*) tanpa mempertimbangkan ukuran, kekerasan dan ketebalan tablet.
- ii) *Roller compaction*, yaitu proses dimana serbuk dilewatkan pada 2 penggiling (*roll*) untuk menghasilkan lembaran material yang lebih besar.

Pada kedua metode di atas slug atau lembaran material yang dihasilkan berikut dihancurkan dan diayak yang ditujukan untuk menghasilkan distribusi ukuran granul yang diharapkan.

Granulasi kering dengan cara *slugging* adalah mengkompresi serbuk menjadi tablet keras (*slug*) dengan diameter umumnya $\frac{3}{4}$ sampai $\frac{5}{4}$ inch, dengan ketebalan tablet setebal mungkin. Akurasi dan kondisi slug tidaklah penting. *Slugging* sering menunjukkan prekompresi atau kompresi ganda. Mesin yang lebih cocok untuk *slugging* adalah mesin tipe *rotary*

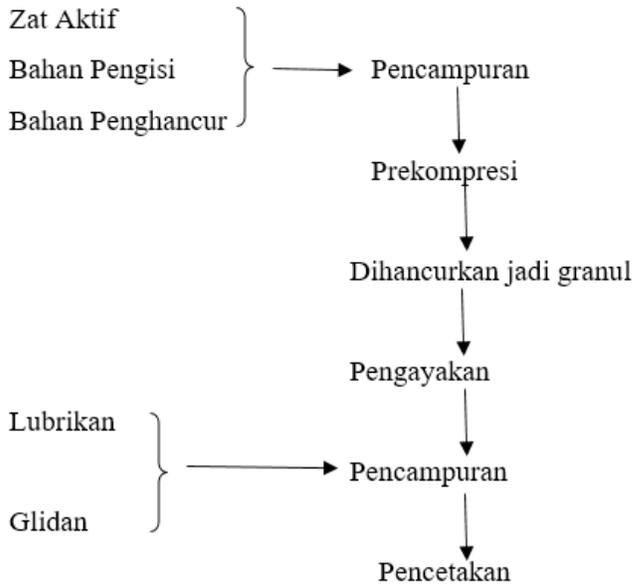
Faktor penentu *slug* yang baik adalah sebagai berikut :

- i. Kompresibilitas atau kohesivitas serbuk
- ii. Ratio kompresi serbuk (ratio kedalaman ruang *die* dan ketebalan *slug* yang dihasilkan)
- iii. Bobot jenis serbuk
- iv. Tipe mesin : *rotary* atau *single punch*
- v. Ukuran dan kapasitas mesin
- vi. Ukuran *punch* dan *die*
- vii. *Clearance punch* dan *die*
- viii. Ketebalan *slug*

- ix. Kecepatan kompresi
- x. Tekanan yang dihasilkan untuk mencetak *slug*

Proses granulasi kering dapat dilihat pada gambar berikut ini;

Proses granulasi kering dapat dilihat pada gambar berikut ini;



Gambar 5.8 Proses Pembuatan Tablet dengan Teknik Granulasi Kering Proses *Slugging*

Untuk keseragaman pengisian dan kompresi, ketebalan *slug* sebaiknya tidak lebih dari $\frac{1}{2}$ inch. Jika terjadi laminasi, *breaking* atau *sticking* pada *slug*, dianjurkan untuk mengurangi kecepatan dan/atau tekanan, serta mengurangi ketebalan *slug*

Keuntungan metode *slugging* adalah hemat peralatan dan ruang produksi dan tidak memerlukan larutan pengikat, peralatan *mixing* yang berat serta hemat ongkos produksi.

Slugging sangat bermanfaat untuk situasi berikut :

- i). Obat sensitif terhadap panas dan/atau lembab
- ii). Perbaikan disintegrasi tanpa penambahan pengikat

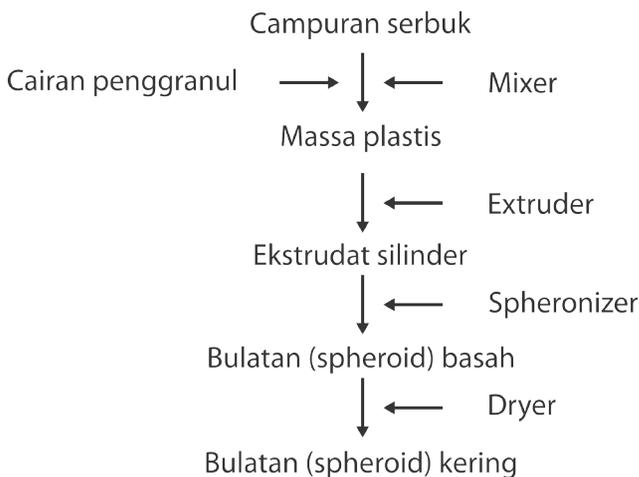
- iii). Perbaikan kelarutan, misalnya : zat anhidrat yang akan berkurang kelarutannya jika dalam keadaan basah
- iv). Perbaikan *mixing*, dimana tidak terjadi migrasi zat aktif

Sedangkan kerugian *slugging* adalah :

- i). Memerlukan tekanan tablet yang besar untuk dapat menghasilkan *slug*
- ii). Tidak memungkinkan distribusi zat warna yang seragam
- iii). Tekanan dari roll press tidak dapat digunakan untuk zat yang tidak larut, karena dapat memperlambat laju disolusi
- iv). Proses menghasilkan debu yang lebih banyak dari granulasi basah, sehingga meningkatkan resiko kontaminasi silang

c. Extrusion/Spheronisation

Salah satu metode khusus aglomerasi partikel adalah ekstrusi dan spheronisasi, untuk menghasilkan partikel berbentuk bola atau mendekati bola. Partikel seperti ini cocok untuk disalut dengan penyalut menghasilkan formulasi dengan pelepasan terkontrol. Partikel biasanya diisikan ke dalam kapsul gelatin keras sebelum diberikan pada pasien. Proses ekstrusi/spheronisasi disajikan pada gambar 5.9.



Gambar 5.9 Skema proses extrusion/spheronization (sumber: Gibson, 2009)

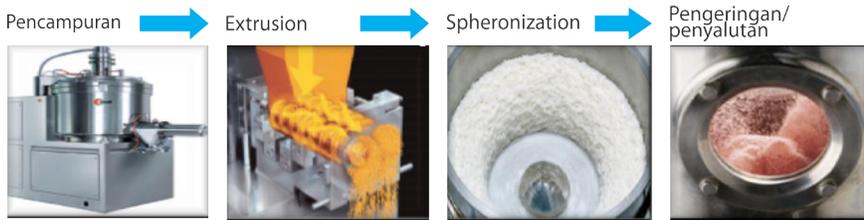
Obat dan bahan pengisi dicampur dengan air untuk membentuk massa basah. Tahapan ini dilakukan dengan menggunakan peralatan yang serupa dengan granulasi basah secara konvensional, walaupun jumlah air yang ditambahkan lebih besar sehingga menghasilkan massa yang plastis daripada granul. Massa kemudian diekstrusi, yaitu ditekan melalui ayakan yang berisi lubang bundar, untuk membentuk ekstrudat seperti spaghetti. Ekstrudat dipotong panjangnya kira-kira dua kali diameter lubang dan digulung oleh gaya gesekan dan sentrifugal pada lempeng beralur berputar yang dikenal sebagai spheronizer. Putaran bekerja menekan silinder sepanjang panjang dan putaran ujungnya, membentuk dumbbells yang selanjutnya dicetak sepanjang panjangnya untuk membentuk bulatan (bola). Spheronizer berhenti membentuk bulatan dan berikutnya dikeringkan, biasanya dengan fluid bed drying.

Bahan dasar kebanyakan berbentuk bulatan (sferoid) adalah zat aktif, mikrokristalin selulosa dan air. Mikrokristalin selulosa tampaknya unik dalam kemampuannya membentuk sferoid dengan metode ini, karena mungkin kemampuannya menahan air selama ekstrusi. Pengayakan massa basah melalui sebuah ayakan selama ekstrusi memaksa sebagian besar bahan untuk kehilangan air, dan ekstrudat yang dihasilkan tidak memiliki plastisitas yang diperlukan untuk membentuk sferoid.

Banyak jenis pengestrusi yang tersedia, dengan kekuatan geser yang sangat berbeda. Kekuatan geser yang berbeda akan berpengaruh pada distribusi air di ekstrudat. Karena tingkat air sangat penting untuk mengoptimalkan proses spheronisasi, jelas bahwa pengembangan formula dan pengembangan proses perlu dipertimbangkan sebagai satu jenis proses ini.

Komponen formulasi untuk *extrusions spheronization* adalah (sumber: <http://www.controlledreleasesociety.org/meetings/workshops/Documents/2015Workshops/MultiparticulatePresentations/Petraglia.pdf>): (1) Komponen utama berupa zat aktif; pembantu extrusion spheronization; dan air (pelarut); serta (2) Komponen sekunder berupa

bahan pengikat; bahan tambahan untuk memodifikasi pelepasan; bahan pengisi dan bahan penghancur. Proses *extrusion spheronization* secara skematik dapat dilihat pada gambar 5.10.



Gambar 5.10 Tahapan proses extrusion spheronization (sumber:<http://www.controlledreleasesociety.org/meetings/workshops/Documents/2015Workshops/MultiparticulatePresentations/Petraglia.pdf>)

C. Peralatan yang Digunakan dalam Proses Granulasi Basah

Secara umum peralatan yang digunakan untuk proses granulasi basah dikategorikan 3 yaitu;

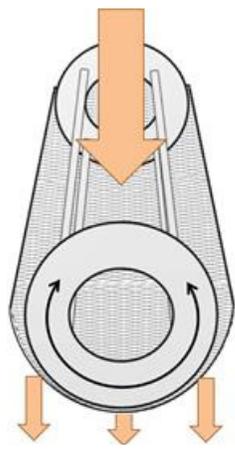
1. *Shear granulators*
2. *High-speed mixer/granulators*
3. *Fluidized-bed granulators*

1. *Shear granulators*

Dalam proses granulasi tradisional pencampura massa basah dilakukan dalam *planetary mixer* (gambar 4.5). Pencampuran serbuk biasanya dilakukan dalam suatu kerja yang terpisah menggunakan perlatan pencampur yang cocok. Pada proses ini zat aktif, bahan pengisi, bahan penghancur (metode intragranular) setelah dicampur dalam tempat yang terpisah dengan alat, ditambahkan dengan cairan penggranul dalam suatu *planetary mixer*. Massa granul yang basah diayak menggunakan *oscilating granulator* (gambar 4.6) untuk mendapatkan granul dengan ukuran yang diharapkan. Granul yang diperoleh dikeringkan menggunakan oven atau *fluidized bed dryer* (gambar 5.13).



Gambar 5.11 *Plateray mixer* untuk pembuatan massa granul (sumber: Collette Planetary Mixer)

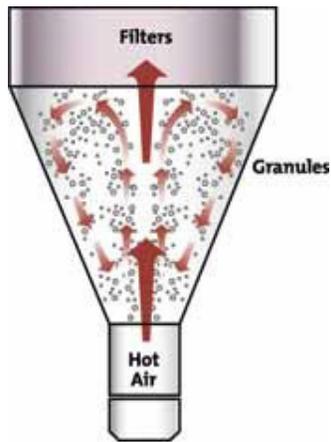


Gambar 5.12 Oscilating Granulator/Erweka-type laboratory oscillatting granulator (sumber: Devay, 2013)



Gambar 5.13 *Fluidized Bed Dryer* (CHAMUNDA PHARMA MACHINERY PVT. LTD, sumber: <http://cpmpl.tradeindia.com>)

Proses pengeringan menggunakan *fluidized bed dryer* dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 5.14 Proses pengeringan dengan *fluidized bed dryer* (sumber: emtindia.net)

Dari proses di atas terlihat bahwa proses pengeringan menggunakan *fluidized bed dryer* adalah dengan memanfaatkan udara panas yang muncul dari bagian bawah alat yang disemprotkan menuju bagian atas. Akibatnya granul akan beterbangan sampai terbentur pada bagian atas yang berupa filter. Dengan adanya filter ini akan mencegah granul akan beterbangan keluar dari alat. Pada proses ini dimungkinkan pengeringan akan terjadi lebih sempurna.

Berikut adalah permasalahan yang mungkin muncul apabila pengeringan menggunakan oven;

- a. Waktu pengeringan lebih lama
- b. Bahan terlarut dapat bermigrasi pada bagian atas dari granul
- c. Granul mungkin membentuk agregat untuk menjembatani titik kontak dari granul

Keuntungan dari metode *shear granulator* adalah bahwa proses tidak sensitif terhadap perubahan karakteristik dari bahan-bahan yang digranul (seperti perbedaan area permukaan dari eksipien), dan tahapan akhir dari proses granulasi dapat ditentukan dengan tidak terlalu sulit. Sedangkan keterbatasan metode ini adalah waktu yang relatif lama, dibutuhkan beberapa alat sampai proses pengeringan sehingga dimungkinkan banyak terjadi kehilangan material pada saat pemindahan dari satu alat ke alat yang lain.

2. High-speed mixer/granulators

Granulator jenis ini (seperti *Diosna*, *Fielder*) banyak digunakan dalam industri farmasi. Mesin memiliki mangkuk pencampur dari baja anti karat yang terdiri dari 3 bilah (*three-bladed impeller*) utama, yang berputar pada bidang horizontal dan alat pemecah lain (*chopper*) yang berputar vertikal atau horizontal. Alat ini dapat dilihat pada gambar 5.15.



Gambar 5.15 *High-speed mixer/granulator* (sumber: Diosna P 250A)

Serbuk kering yang belum dicampur ditempatkan pada alat dan dicampur dengan putaran dari impeller selama beberapa menit. Cairan penggranul kemudian ditambahkan melalui suatu tempat yang tersedia pada granulator sementara itu impeller terus berputar. Cairan penggranul dicampurkan kedalam campuran serbuk dengan impeller. Chopper biasanya akan berputar apabila massa granul basah terbentuk, dan ia akan berfungsi memecah massa granul basah untuk menghasilkan granul dengan ukuran yang diharapkan. Setelah granul dengan ukuran yang diharapkan terbentuk berikut dipindahkan kedalam *fluidized bed dryer*.

Keuntungan dari proses ini adalah pencampuran, pembuatan massa granul dan granulasi sampai didapatkan ukuran granul yang diharapkan dilakukan dengan waktu singkat dalam tempat yang sama. Proses ini harus dikontrol hati-hati karena proses granulasi terjadi dengan cepat sehingga granul yang sudah baik terbentuk akan cepat berubah menjadi tidak baik yang disebabkan oleh pembentukan granul yang berlebihan (*overmassed*). Oleh karena itu penting untuk

menggunakan sistem monitoring yang cocok untuk menentukan akhir dari proses granulasi, misalnya apabila granul dengan ukuran yang diharapkan sudah terbentuk. Proses juga sensitif terhadap variasi bahan baku, tetapi ini dapat dminimalisasi dengan menggunakan alat monitor yang cocok untuk menentukan titik akhir (*end-point monitor*).

Suatu variasi dari desain *Diosna/Fielder* adalah *Collete-Gral mixer* (gambar 4.12). Alat ini didasarkan pada *bowl* dan *overhead drive* dari *planetary mixer*, tetapi pendayung tunggal (*singe peddle*) diganti dengan dua alat pencampur. Satu diantaranya membawa tiga bagian yang tajam (*three blades*) yang berputar dalam bidang horizontal pada dasar mangkuk (*bowl*), dan yang kedua membawa bagian tajam yang lebih kecil yang bekerja sebagai *chopper* dan berputar dalam bidang horizontal pada bagian atas dari massa granul. Jadi prinsip operasi alat ini sama.



Gambar 5.16 Collette–Gral granulator: mixing shafts dan bow (sumber: <http://www.gea.com/en/products/gral-ultimagral.jsp>)

Komposisi bahan-bahan campuran serbuk untuk granulasi biasanya terdiri dari zat aktif, bahan pengisi, bahan penghancur dan bahan pengikat. Proses *high-shear wet-granulation* meliputi tahapan sebagai berikut;

- a. Memasukkan semua bahan untuk digranul kedalam mixing bowl dengan salah satu metode berikut yaitu; pengisian berdasarkan gaya tarik atau katup pneumatik, dan pengisian dengan vakum
- b. Pencampuran dari serbuk kering dari zat aktif, bahan pengisi, dan bahan penghancur pada kecepatan *impeller* dan *chopper* yang tinggi dalam waktu pendek (2 – 5 menit)
- c. Penambahan cairan bahan pengikat kedalam campuran serbuk, sedangkan kedua *impeller* dan *chopper* berputar pada kecepatan yang rendah.
- d. Setelah terbentuk massa basah, *impeller* dan *chopper* keduanya berputar pada kecepatan tinggi.
- e. Setelah massa granul dengan ukuran yang sesuai dengan yang diharapkan terbentuk, berikut massa granul basah tersebut dipindahkan dari granulator, dan dikeringkan menggunakan teknik yang sesuai seperti *fluidized bed dryer*.
- f. Pengayakan granul kering

Berikut adalah gambar beberapa jenis alat *High-speed mixer/granulator*.



(A)



(B)



(C)



(D)

Gambar 5. 17. (A) Foto dari suatu top-driven vertical high shear granulator (UltimaGral 150, Courtesy dari Niro Pharma Systems, disunting dari Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology) (B) Foto dari top-driven vertical high shear granulator (GMX 10 courtesy dari Vector Corporation, disunting dari Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology) (C) Foto dari top-driven vertical high shear granulator (GMA 1200 courtesy dari L. B. Bohle, disunting dari Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology) (D) Foto dari top-driven vertical high shear granulator (Courtesy dari Glatt Air Techniques, disunting dari Handbook of Pharmaceutical Granulation)

Berikut adalah gambar dari *impeller* dan *chopper* pada alat granulator.



(A)



(B)

Gambar 5.18 (A) Tampak atas dari suatu bottom-driven impeller dengan suatu chopper horizontal (Courtesy dari Diosna, disunting dari Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology) (B) Tampak atas dari suatu a bottom-driven impeller dengan suatu chopper horizontal dalam mangkuk berbentuk kerucut. (Courtesy of Glatt Air Techniques, disunting dari Handbook of Pharmaceutical Granulation)

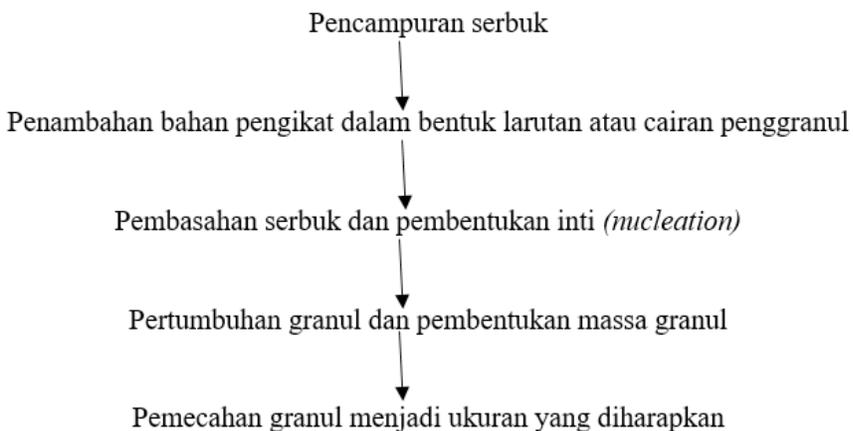
Proses *high-shear wet granulation* memberikan beberapa keuntungan dibandingkan proses granulasi lainnya, diantaranya;

- a. Proses dilakukan dalam waktu yang relatif pendek
- b. Menggunakan larutan bahan pengikat yang lebih sedikit
- c. Granulasi dari bahan yang sangat kohesif yang mengandung polimer hidrofilik dapat dilakukan, dimana proses ini tidak dapat dicapai pada proses shear granulation
- d. Produksi granul yang reproduibel dengan distribusi ukuran partikel yang seragam
- e. Mengurangi debu proses sehingga meminimalkan paparan dengan karyawan
- f. Penentuan titikakhir (*end-point*) dari granul yang diperolehnya dapat diprediksi.

Walaupun memberikan keuntungan seperti di atas, namun ada beberapa keterbatasan dari metode ini diantaranya;

- a. Produksi granul kurang kompresibel, dibandingkan dengan proses *low-shear granulation*
- b. Kondisi operasi dengan jarak yang sempit

Proses *high-shear wet-granulation* dapat dibagi atas 5 tahapan sebagaimana di bawah ini yaitu; pencampuran, penambahan cairan bahan pengikat, pembasahan dan pembentukan inti (*nucleation*), konsolidasi dan pertumbuhan, dan pengurangan ukuran granul



Gambar 5.19 Proses high-shear wet-granulation

Berikut adalah faktor-faktor yang mempengaruhi proses granulasi dan sifat-sifat granul.

a. Variabel Formulasi

Di samping zat aktif, excipien seperti bahan pengisi, bahan penghancur dan bahan pengikat juga dilibatkan dalam pencampuran serbuk dari formulasi tablet. Bahan pengisi yang digunakan dalam formulasi tablet dapat diklasifikasikan dalam dua kategori, berdasarkan kelarutan dalam air. Bahan pengisi larut air seperti laktosa, sukrosa, manitol dan lain sebagainya sedangkan yang tidak larut air seperti mikrokristalin selulosa, amilum, kalsium karbonat, kalsium fosfat dan lain sebagainya. Bahan pengikat yang digunakan dalam proses granulasi basah adalah polimer yang larut air seperti gelatin, PVP, HPMC dan gula (seperti glukosa, sukrosa dan sorbitol). Beberapa bahan penghancur umum yang digunakan adalah *sodium starch glycolate*, *crosslinked PVP*, dan *cross-linked carboxymethylcellulose*. Excipien-excipien ini tersedia dalam berbagai kualitas (*grades*) dari pemasok bahan baku (*vendor*). Oleh karena itu, sifat fisik seperti distribusi ukuran partikel, bentuk partikel, morfologi permukaan, area permukaan, dan kelarutan dari zat aktif dan excipien dalam larutan bahan pengikat dapat sangat bervariasi. Kecepatan dan kualitas dari pembentukan granul dikontrol oleh sifat fisik seperti distribusi ukuran partikel, bentuk partikel, morfologi permukaan, area permukaan, kelarutan dan larutan bahan pengikat dan lain sebagainya dari bahan awal. Oleh sebab itu, karakteristik fisik dari obat, jenis dan jumlah excipien, dan jenis dan jumlah bahan pengikat yang digunakan dapat mempengaruhi kualitas akhir dari massa granul yang dihasilkan. Juga, aspek-aspek dari campuran serbuk ini dapat juga mempengaruhi jumlah dan cairan yang dibutuhkan untuk granulasi dan derajat saturasi cairan dalam agglomerasi selama proses granulasi basah yang pada gilirannya mempengaruhi sifat fisik dari granul yang diperoleh.

b. Pengaruh Jenis dan Jumlah Larutan Bahan Pengikat yang Digunakan

Bahan pengikat secara normal dibutuhkan untuk proses granulasi basah. Bahan pengikat dapat ditambahkan kedalam campuran serbuk sebagai serbuk kering yang diikuti dengan penambahan air atau pelarut yang sesuai untuk mengaktifkan pengikatan. Sebagai alternatif, bahan pengikat dapat juga ditambahkan kedalam campuran serbuk sebagai cairan bahan pengikat. Karakteristik pengikatan dari bahan pengikat yang digunakan untuk granulasi basah dapat bervariasi dikarenakan perbedaan sifat fisikokimianya. Oleh sebab itu, jenis dari bahan pengikat yang digunakan untuk granulasi dapat mempengaruhi proses granulasi, jumlah dari bahan pengikat yang dibutuhkan untuk granulasi, dan sifat fisik dari granul yang diperoleh.

c. Pengaruh dari Variabel Proses

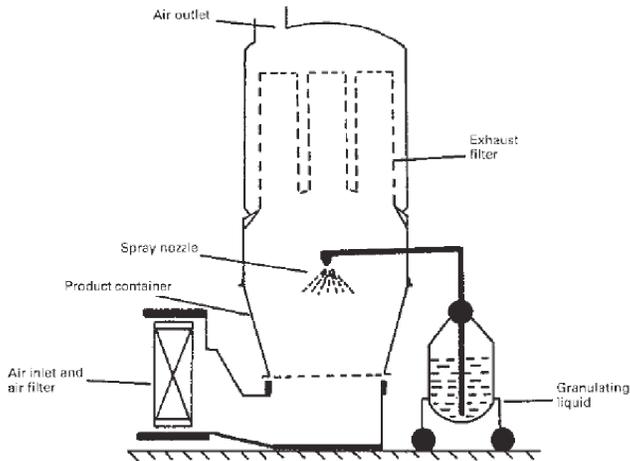
Variabel proses berperan kritis dalam proses granulasi karena mempengaruhi bagaimana bahan cairan bahan pengikat terdistribusi dalam serbuk dan pembentukan granul dari campuran serbuk. Oleh sebab itu, variabel proses dapat mempengaruhi sifat seperti distribusi ukuran partikel dan keseragaman kandungan obat granul yang diperoleh. Secara khusus, variabel proses yang mempengaruhi proses granulasi dan sifat fisik dari granul yang diperoleh adalah;

- Beban atau kapasitas dari *bowl* granulator
- Kecepatan *impeller*
- Metode penambahan cairan penggranul
- Kecepatan penambahan cairan penggranul
- Kecepatan *chopper*
- Waktu pembentukan massa basah

3. Fluidized-bed granulators

Fluidized-bed granulator (seperti Aeromatic, Glatt) memiliki suatu kesamaan desain dan operasi dengan *fluidized-bed dryer*, dimana

partikel serbuk disemprotkan dalam suatu udara panas, tetapi sebagai tambahan cairan penggranul disemprotkan dari suatu nozel pada campuran serbuk (sebagaimana gambar 5.20).



Gambar 5.20 Fluidized-bed granulator (Sumber: Qiu, 2009)

Udara panas dan tersaring ditiup atau disemprotkan melalui bagian bawah serbuk yang belum tercampur untuk menghamburkan partikel dan mencampurkan serbuk. Fluidisasi merupakan proses pencampuran yang sangat efisien. Cairan penggranul dipompakan dari suatu tempat penyimpanan melalui suatu semprotan dari nozel dari bagian atas dari partikel. Cairan menyebabkan partikel-partikel serbuk berikatan apabila tetesan dan serbuk bertabrakan. Bahan yang keluar dari ruangan granulasi dicegah dengan filter pembuangan dimana secara periodik mengaduk untuk memasukkan kembali bahan yang terkumpul kedalam *fluidized bed*. Cairan yang mencukupi disemprotkan untuk menghasilkan granul dengan ukuran yang diharapkan. Setelah granul terbentuk penyemprotan cairan penggranul berhenti tetapi aliran udara masih berlangsung. Granul basah berikutnya dikeringkan dalam aliran udara panas. Keuntungan dari metode ini adalah;

- a. Seluruh proses granulasi dikerjakan dalam satu unit sehingga menghemat tenaga, biaya, kehilangan material dan waktu
 - b. Proses dapat diautomisasi setelah kondisi telah dioptimasi
- Sedangkan keterbatasan metode ini adalah :

- a. Peralatan mahal
- b. Optimasi parameter proses (dan produk) mempengaruhi granulasi dengan demikian membutuhkan pengembangan yang ekstensif, tidak hanya selama formulasi awal tapi juga selama *scale-up* dari pengembangan ke produksi.

Ada sejumlah parameter alat, proses dan produk yang mempengaruhi kualitas dari granul akhir. Parameter ini dapat dilihat pada tabel 5.3. Keberadaan tabel ini bergandengan dengan fakta bahwa keberadaan masing-masing formulasi menyajikan masalah tersendiri secara individu, mengakibatkan granulasi dengan *fluidized-bed* tidak mencapai potensi yang optimal dalam produksi farmasetik.

Tabel 5.3 Variabel alat, proses dan produk yang mempengaruhi fluidized-bed granulator.

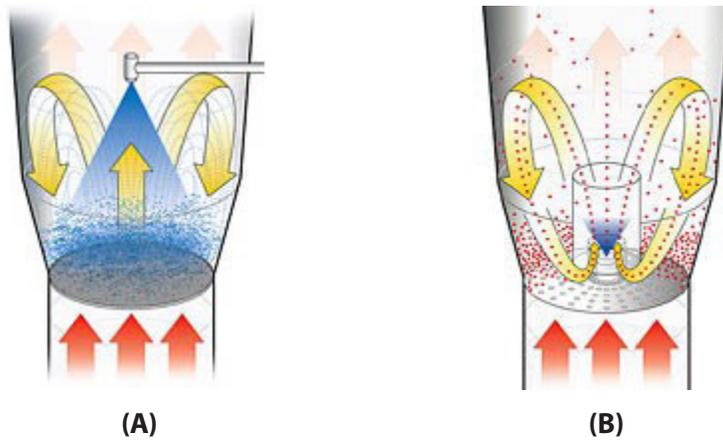
Parameter alat	Parameter proses	Parameter produk
1. Pendistribusian udara	1. Beban bed	1. Jenis bahan pengikat
2. Bentuk dari body granulator	2. Kecepatan aliran udara fluidisasi	2. Jumlah bahan pengikat
3. Tinggi nozel	3. Suhu udara fluidisasi	3. Pelarut bahan pengikat
4. Positif atau negatif operasi tekanan	4. Kelembaban udara fluidisasi	4. Konsentrasi larutan penggranul
5. Scale-up	5. Atomisasi	5. Suhu larutan penggranul
	a. Jenis nozel	6. Bahan awal
	b. Sudut penyemprotan	a. Fluidisasi
	c. Kecepatan alir cairan	b. Hidrofobitas serbuk
	d. Kecepatan udara atomisasi	
	e. Tekanan udara atomisasi	
	f. Ukuran tetesan	



Gambar 5.21 Fluidized-bed granulator skala lab. (Courtesy of Heinen, Germany, disunting dari Handbook of Pharmaceutical Granulation)



Gambar 5.22 Tabletop fluid bed processor (Courtesy of the Glatt Group sumber: Handbook of Pharmaceutical Granulation)

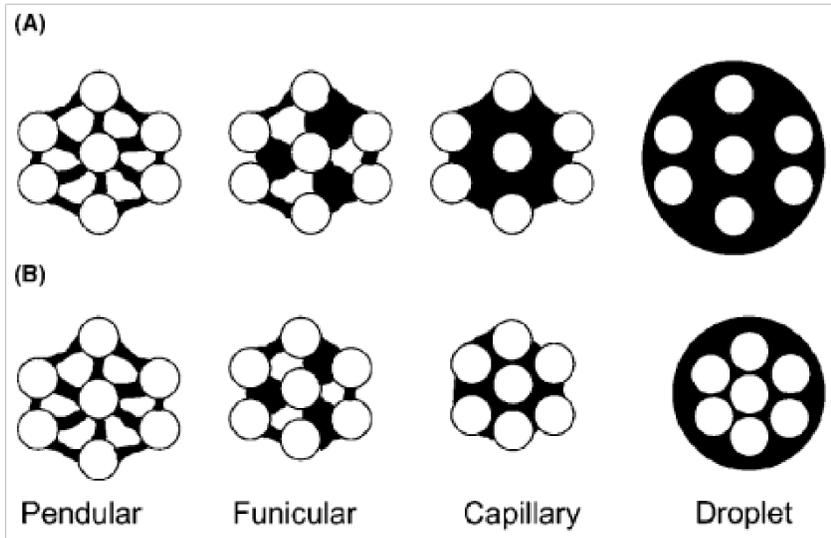


Gambar 5.23 Berbagai teknik penyemprotan bahan pengikat dari fluidized-bed granulator (A) dari bagian atas ke bawah dan (B) dari bagian bawah ke atas (sumber: <http://www.cjtech.co.kr/Technical%20Process%20Fluid%20Bed%20Granulation.htm>)

Mekanisme dari pembentukan granul dari alat *fluidized-bed granulator* adalah;

- a. Pembentukan inti (*nucleation*)
- b. Transisi
- c. Pertumbuhan granul

Pertumbuhan granul relatif terhadap cairan yang ditambahkan. Pada tahap penyemprotan awal, partikel utama dari inti berikatan bersama dengan jembatan cairan dalam status pendular. Ukuran dari inti ini tergantung pada ukuran tetesan dari larutan bahan pengikat. Sementara penambahan cairan berlanjut, inti ber-agglomerasi dan selanjutnya transisi dari pendular menjadi kapiler.



Gambar 5.24 Saturasi cairan. Jembatan cairan dari aglomerat di bawah
 (A) penambahan cairan bahan pengikat dan (B) densifikasi

D. Peralatan untuk Granulasi Kering (*Dry Granulator*)

Meskipun granulasi basah telah digunakan secara luas, tetapi memiliki beberapa keterbatasan. Air merupakan cairan penggranul yang sering digunakan sehingga dimungkinkan dapat menghidrolisis beberapa jenis zat aktif. Lebih lanjut, cairan penggranul dihilangkan dengan proses pemanasan. Dengan demikian menambah biaya energi, menaikkan suhu akan mempercepat reaksi hidrolisis yang mungkin terjadi. Granulasi kering merupakan alternatif metode yang dapat digunakan dalam proses manufaktur jika metode granulasi basah tidak memungkinkan. Komponen-komponen formulasi yang akan dicetak dalam kondisi kering. Jika kekuatan ikatan yang mencukupi tidak dapat ditingkatkan dengan hanya dari kompresi, suatu bahan pengikat perlu ditambahkan, juga dalam kondisi kering. Pada proses granulasi kering partikel serbuk akan diubah menjadi granul dengan pemberian tekanan tanpa menggunakan perantara cairan. Oleh sebab itu, akan menghindari panas dan suhu tinggi yang dimungkinkan mengakibatkan degradasi

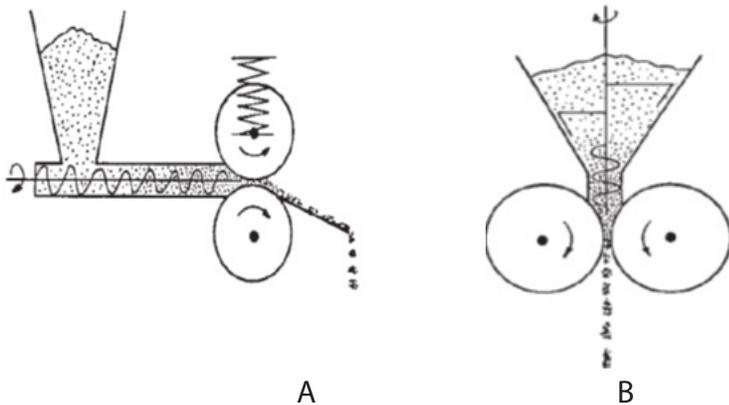
dari produk. Dibutuhkan dua peralatan dalam proses granulasi kering yaitu; pertama, suatu mesin untuk mencetak serbuk kering menjadi suatu massa yang kompak atau lempengan tipis, dan kedua suatu tempat penghancuran lempengan menjadi granul-granul.

1. *Sluggers*

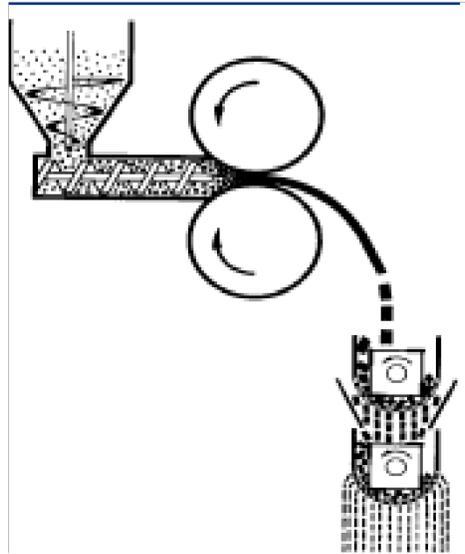
Serbuk kering dapat dicetak menggunakan suatu mesin tablet konvensional atau yang lebih biasa digunakan suatu mesin rotary yang ditekan sangat kuat. Proses ini seringkali dikenal dengan "*slugging*", merupakan massa kompak yang dibuat dengan proses (secara khas diameter 25 mm dengan ketebalan sekitar 10 – 15 mm) yang disebut dengan "*slug*". Suatu *hammer mill* cocok digunakan untuk memecah massa yang kompak untuk membentuk granul-granul.

2. *Roller compactors*

Roller compactors merupakan suatu metode alternatif yang baik, campuran serbuk diperas (*squeezed*) diantara dua penggiling untuk membentuk suatu bentuk lembaran yang dicetak (seperti gambar 5.25). Lembaran ini biasanya lemah dan rapuh serta pecah dengan cepat menjadi butiran tipis. Butiran-butiran tipis ini membutuhkan pengerjaan lebih baik untuk pecah menjadi granul. Berikut diayak sampai didapatkan ukuran granul yang sesuai dengan diharapkan.



Gambar 5.25 Seperangkat alat Roller compaction (A) model dari Alexanderwerk dan (B) jenis Hutt (Qiu, 2009)



Gambar 5.26 Sistem roller compaction

Roller compaction merupakan proses granulasi kering berkelanjutan yang secara luas telah digunakan dalam industri farmasetik, industri kimia, industri mineral dan industri makanan untuk menghasilkan bahan-bahan agglomerat yang memiliki sifat alir yang baik. Beberapa keuntungan dari *roller compaction* adalah:

1. Pencampuran yang seragam. Produksi granul dari keseragaman yang konsisten dan meminimalkan permasalahan segregasi yang disebabkan perbedaan ukuran partikel, bentuk partikel dan densitas partikel.
2. Jarak ukuran partikel yang seragam. Roll compaction dapat membantu granul yang seragam dari ukuran yang spesifik untuk memenuhi persyaratan yang tepat.
3. Meningkatkan sifat alir. Granul yang kompak memiliki karakteristik aliran yang meningkat dibandingkan dengan serbuk.
4. Debu terkontrol. Ini dapat mengurangi limbah dan juga meningkatkan keamanan dengan mengurangi paparan pada operator.

5. Meningkatkan *bulk density*. Meningkatkan bulk density akan membuatnya lebih mudah ditangani, transpor dan penyimpanan material.

Faktor kunci dari *roll compaction* adalah bahwa pengikatan partikel yang dihasilkan hanya dari gaya kompresi. Berikut adalah ringkasan keuntungan dan keterbatasan masing-masing metode pembuatan tablet.

Tabel 5.4 Keuntungan dan keterbatasan masing-masing metode pembuatan tablet

Metode	Keuntungan	Keterbatasan
Kempa langsung	Sederhana, prosesnya murah. Tidak ada panas dan lembab, sehingga menguntungkan untuk bahan yang tidak stabil. Disolusi langsung menjadi partikel	Tidak cocok untuk semua obat, terbatas umumnya pada obat dengan dosis rendah. Potensial terjadi segregasi. Bahannya mahal.
Granulasi basah (pelarut air)	Metode yang handal dan cocok untuk hampir semua zat aktif. Mampu mengurangi permasalahan elastisitas. Penyalutan permukaan dengan polimer hidrofilik dapat meningkatkan pembasahan. Mengikat zat aktif dan eksipien sehingga mengurangi segregasi	Mahal: proses lama dan membutuhkan banyak energi. Dibutuhkan alat yang khusus. Mempengaruhi stabilitas obat yang tidak stabil dengan lembab dan panas jika menggunakan cairan penggranul air
Granulasi basah (pelarut selain air)	Cocok untuk obat yang sensitif dengan lembab. Teknik pengeringan vakum bisa mengurangi penggunaan panas	Peralatan mahal; mudah meledak; susah daur ulang pelarut
Granulasi kering (slugging)	Mengurangi terpapar dengan panas dan lembab	Prosedur berdebu. Tidak cocok untuk semua zat aktif. Prosesnya lama
Granulasi kering (roller compactor)	Mengurangi terpapar dengan panas dan lembab	Prosesnya lama

Soal Latihan

1. Uraikan formula umum dan proses manufaktur untuk sediaan tablet yang dibuat dengan teknik :
 - a. Kempang langsung
 - b. Granulasi basah
2. Granulasi kering
3. Uraikan keuntungan metode kempa langsung dibandingkan metode granulasi.
4. Tuliskan tujuan dari proses granulasi.
5. Uraikan mekanisme pembentukan granul.
6. Uraikan tahapan proses granulasi basah dengan menggunakan alat :
 - a. *Shear granulator*
 - b. *High speed mixer/granulator*
 - c. *Fluidized bed granulator*

BAB 6

KONTROL KUALITAS SEDIAAN TABLET DAN PERALATAN DALAM PROSES PENCETAKAN

Capaian Pembelajaran

Mahasiswa memahami dan mengerti tentang:

1. Teknik pengontrolan atau evaluasi kualitas sediaan tablet yang telah diproduksi
2. Peralatan yang digunakan dalam proses pencetakan tablet
3. Permasalahan yang muncul dan teknik mengatasi setelah proses pembuatan sediaan tablet.

A. KONTROL KUALITAS SEDIAAN TABLET

Kontrol kualitas untuk sifat-sifat kimia, fisika dan ketersediaan hayati tablet meliputi: (1) Penampilan secara umum; (2) Ukuran dan bentuk; (3) Identifikasi tanda; (4) Sifat organoleptik; (5) Kekerasan dan kerapuhan; (6) Keseragaman kandungan zat aktif; (7) Keragaman bobot; (8) Waktu hancur (disintegrasi); dan (9) Disolusi. Persyaratan yang diatur untuk tablet meliputi parameter-parameter berikut ini (1) Parameter kekuatan mekanik, meliputi: kekerasan dan kerapuhan; (2) Ketepatan dosis, meliputi: keragaman bobot dan keseragaman kandungan zat aktif; dan (3) Ketersediaan farmasetik yang meliputi: waktu hancur (disintegrasi) dan disolusi.

Kontrol kualitas ini dapat dikategorikan berdasarkan: (1) Menurut Farmakope, meliputi: keseragaman sediaan, uji waktu hancur dan uji disolusi; dan (2) Bukan berdasarkan Farmakope yang meliputi: kekerasan, kerapuhan, keseragaman ketebalan dan penampilan. Kontrol kualitas untuk membuktikan tablet yang dihasilkan sudah memenuhi kriteria tablet yang baik dapat diuraikan sebagaimana tersaji berikut ini.

1. Penampilan secara umum

Penampilan yang menarik dari suatu tablet sangat penting untuk daya tarik pasien. Penampilan ini meliputi bentuk, ukuran, warna, rasa, bau dan tekstur permukaan. Penampilan tersebut dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 6.1 Penampilan dari tablet (sumber <http://www.drugs.com>)

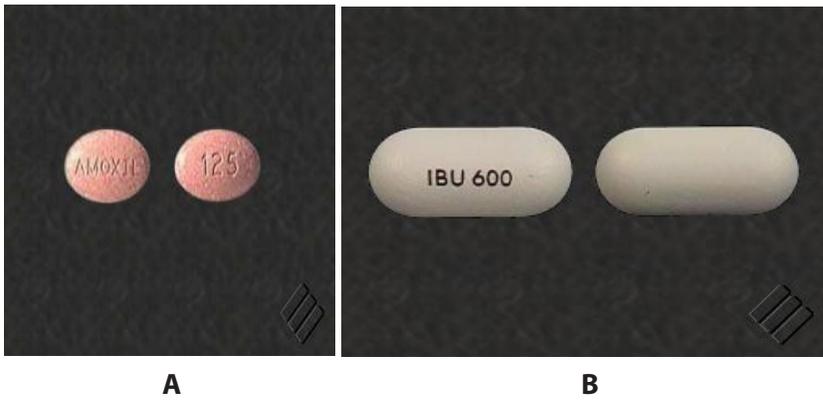
a. Ukuran dan bentuk tablet

Ukuran dan bentuk tablet dapat dievaluasi dan dikontrol dengan mengukur dimensi dari tablet. Dimensi yang berpengaruh pada proses adalah ketebalan. Dimensi lain dikontrol oleh bentuk dan ukuran dari pengaturan punch dan die. Ketebalan tablet harus dimonitor dan dikontrol selama produksi. Ketebalan ini dapat diukur dengan menggunakan mikrometer. Ketebalan tablet dipengaruhi oleh: (1) Tekanan kompresi; (2) Pengisian ke dalam lobang cetakan (die); dan (3) Distribusi ukuran partikel. Ketebalan diukur dengan mikrometer atau alat yang lainnya. Perbedaan dari ketebalan tablet tidak boleh lebih dari $\pm 5\%$ dari nilai standar. Perbedaan ketebalan dalam banyak hal dapat mengakibatkan: (1) Permasalahan dalam penerimaan dari konsumen; (2) Permasalahan dalam pengemasan; (3) Variasi bobot; dan (4) Permasalahan dalam keseragaman kandungan zat aktif.

b. Identifikasi tanda

Selain warna, ukuran dan bentuk, produk obat dapat diidentifikasi dari tablet menggunakan penandaan yang unik/khusus. Penandaan ini

dapat diukir atau dicetak pada permukaan tablet sebagaimana gambar berikut.



A **B**
Gambar 6.2 Penandaan unik/khusus yang diukir (A) atau dicetak (B) pada permukaan tablet (sumber : <http://www.drugs.com>)

c. Uji Organoleptik

Organoleptik dapat didefinisikan sebagai segala sesuatu yang berkaitan dengan persepsi dari organ sensorik. Uji organoleptik ini meliputi penampilan (mengkilap atau kusam), warna (keseragaman), rasa (penambahan pemberi rasa), dan bau (misalnya aspirin) dari produk. Pemeriksaan visual dari sifat-sifat ini sangat memungkinkan tetapi dapat memberikan nilai subjektifitas yang besar. Peralatan elektronik untuk mengukur keseragaman warna pada permukaan tablet dapat diterapkan. Uji ini secara sederhana dapat dilakukan dengan mengamati tablet secara visual dan diamati apakah terjadi ketidakhomogenan distribusi zat warna atau tidak, tablet cacat fisik atau tidak

2. Uji kekerasan dan kerapuhan (Hardness and Friability Test)

Tablet harus memiliki kekerasan yang cukup untuk menahan guncangan mekanik selama proses manufaktur/produksi, pengemasan, distribusi dan penyerahan pada pasien (dispensing). Kerapuhan didefinisikan sebagai mudahnya tablet pecah atau mudahnya tablet menjadi serbuk kembali. Ketahanan/kekerasan (*hardness*) dari tablet

dapat ditingkatkan dengan meningkatkan gaya atau tekanan kompresi pada mesin cetak tablet. Jika tablet terlalu keras dapat berpengaruh negatif dengan waktu hancur yaitu dengan menjadikan waktu hancur tablet semakin lama.

Kekerasan tablet merupakan parameter ketahanan tablet dalam melawan tekanan mekanik seperti guncangan dan terjadinya keretakan tablet selama pengemasan, transportasi dan pemakaian. Alat yang digunakan untuk mengukur kekerasan adalah *Hardness Tester* sebagaimana gambar berikut ini.



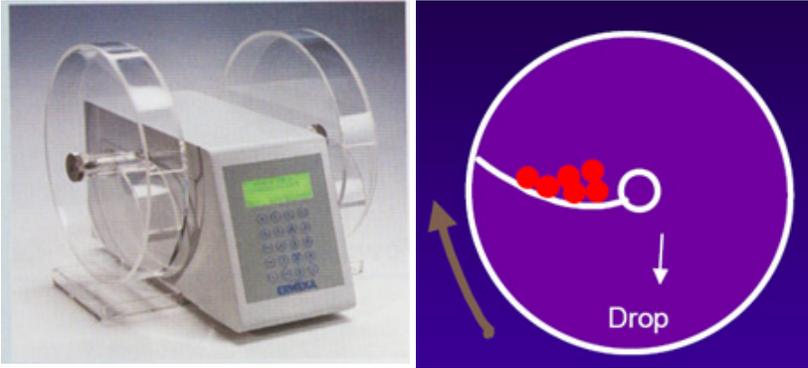
Gambar 6.3 Alat uji kekerasan dan proses uji kekerasan tablet (Vanguard YD 2) Laboratorium Farmasi UII)

Uji kekerasan tablet dilakukan dengan cara meletakkan tablet pada posisi yang ada pada alat dan alat dihidupkan lalu baca angka yang ditunjukkan pada alat. Uji dilakukan terhadap 20 tablet yang diambil secara acak. Kekerasan diukur berdasarkan luas permukaan tablet dengan menggunakan beban yang dinyatakan dalam kg. Satuan kekerasan adalah kg/cm^2 . Ditentukan kekerasan rata-rata dan standar deviasinya. Syarat untuk tablet besar adalah $7\text{-}10 \text{ kg}/\text{cm}^2$ dan tablet kecil : $4 \text{ kg}/\text{cm}^2$. Tetapi data diupayakan harus konsisten pada salah satu angka misalnya 7. Nilai kekerasan tablet untuk standar Erweka adalah $4\text{-}8 \text{ kg}/\text{cm}^2$.

Kekerasan tablet diukur terhadap luas permukaan tablet, dengan menggunakan beban yang dinyatakan dalam kilogram. Satuan

kekerasan kg/cm². Uji ini dimaksudkan untuk mencegah kerusakan fisik selama transportasi dan penyimpanan. Makin keras suatu tablet akan makin baik, asal waktu hancur dan disolusinya memenuhi persyaratan

Uji Kerapuhan dilakukan dengan alat friabilator atau *friability tester*, menggunakan 20 tablet, sebagaimana gambar 6.4 di bawah ini.



Gambar 6.4 Friabilator dan proses uji friabilita tablet (Erweka TA 100)

Uji kerapuhan dilakukan dengan cara mengambil 20 tablet secara acak dan ditimbang bobotnya (a). Berikut tablet diletakkan pada alat dan alat dijalankan sebanyak 100 putaran atau selama 20 menit dengan kecepatan 25 RPM. Berikutnya tablet ditimbang bobotnya (b). Kerapuhan dinyatakan dengan :

$$F = \frac{a - b}{a} \times 100 \%$$

F = kerapuhan tablet

a = bobot total tablet sebelum diuji

b = bobot total tablet setelah diuji

Tablet dapat dikatakan memenuhi persyaratan kerapuhan apabila nilai F kurang dari 0,8 %. Sedangkan untuk friabilator Roche memiliki persyaratan kurang dari 1 %. Untuk tablet effervescent dan tablet kunyah

dapat menunjukkan kehilangan bobot yang lebih besar. Friabilitas yang $> 1\%$ dapat diperbaiki dengan cara meningkatkan kekerasan tablet (menambah pengikat atau meningkatkan kekuatan kompresi)

3. Keseragaman Sediaan

Keseragaman sediaan sebagaimana tercantum pada Farmakope Indonesia edisi V bertujuan untuk menjamin konsistensi satuan sediaan. Masing-masing satuan dalam bets harus mempunyai kandungan zat aktif dalam rentang yang sempit yang mendekati kadar yang tertera pada etiket. Satuan sediaan didefinisikan sebagai bentuk sediaan yang mengandung dosis tunggal atau bagian dari suatu dosis zat aktif pada masing-masing satuan. Persyaratan keseragaman sediaan tidak berlaku untuk suspensi, emulsi atau gel dalam wadah satuan dosis yang ditujukan untuk secara eksternal pada kulit.

Keseragaman sediaan didefinisikan sebagai derajat keseragaman jumlah zat aktif dalam satuan sediaan. Keseragaman sediaan ditetapkan dengan salah satu dari dua metode yaitu: (1) Keragaman Bobot; dan (2) Keseragaman kandungan, sebagaimana tersaji pada tabel 6.1.

Tabel 6.1 Penggunaan uji keseragaman kandungan dan uji keragaman bobot untuk sediaan (sumber: Farmakope Indonesia edisi V, halaman 1527).

Tipe	Sub tipe	Dosis dan perbandingan zat aktif	
		$\geq 25\text{ mg dan } \geq 25\%$	$< 25\text{ mg dan } < 25\%$
Tidak Bersalut		Keragaman bobot	Keseragaman Kandungan
Bersalut	Selaput	Keragaman bobot	Keseragaman Kandungan
	Lainnya	Keseragaman Kandungan	Keseragaman Kandungan

Uji keseragaman kandungan berdasarkan penetapan kadar masing-masing kandungan zat aktif dalam satuan sediaan untuk menentukan apakah kandungan masing-masing terletak pada batasan yang ditentukan. Metode keseragaman kandungan dapat digunakan untuk semua kasus. Uji keseragaman kandungan dipersyaratkan untuk semua bentuk sediaan yang tidak memenuhi kondisi pada uji keragaman bobot. Jika dipersyaratkan uji keseragaman kandungan, industri dapat memenuhi persyaratan ini dengan melakukan uji keragaman bobot jika simpangan baku relatif (SBR) kadar dari zat aktif pada sediaan tidak lebih dari 2 %. Penetapan SBR ini berdasarkan data validasi proses dan pengembangan produk industri. SBR kadar adalah simpangan baku relatif kadar per satuan sediaan (b/b atau b/v) dengan kadar tiap satuan sediaan setara dengan penetapan kadar tiap satuan sediaan dibagi dengan bobot masing-masing satuan sediaan. Jika sediaan diuji keragaman bobot, keseragaman kandungan harus memenuhi syarat.

a. Keseragaman Kandungan

Diambil tidak kurang dari 30 satuan, ditetapkan kadar masing-masing 10 satuan menggunakan metode analisis yang sesuai. Dihitung nilai penerimaan sebagaimana tabel 6.2.

Tabel 6.2 Nilai penerimaan untuk keseragaman kandungan tablet (sumber: Farmakope Indonesia edisi V)

Variabel	Defnisi	Kondisi	Nilai
\bar{X}	Rata-rata dari masing-masing kandungan (X_1, X_2, \dots, X_n) yang dinyatakan dalam persentase dari jumlah yang tertera pada etiket		
X_1, X_2, \dots, X_n	Kandungan masing-masing satuan sediaan yang diuji, dinyatakan dalam persentase dari jumlah yang tertera pada etiket		
n	Jumlah sampel (jumlah satuan dalam sampel)		
k	Konstanta penerimaan	Jika n=10, maka k=	2,4
		Jika n=30, maka k=	2,0
s	Simpangan baku sampel		
SBR	Simpangan baku relatif (simpangan baku contoh yang dinyatakan dalam persentase rata-rata)		$\frac{100s}{\bar{X}}$
M (kasus 1) yang digunakan jika $T \leq 101,5$	Nilai rujukan	Jika $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5$, maka	$M = \bar{X}$ (NP = ks)
		Jika $\bar{X} < 98,5\%$, maka	$M = 98,5\%$ (NP = $98,5 - \bar{X} + ks$)
		Jika $\bar{X} > 101,5\%$, maka	$M = 101,5\%$ (NP = $X - 101,5 + ks$)
M (kasus 1) yang digunakan jika $T \leq 101,5$	Nilai rujukan	Jika $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5$, maka	$M = \bar{X}$ (NP = ks)
		Jika $\bar{X} < 98,5\%$, maka	$M = 98,5\%$ (NP = $98,5 - \bar{X} + ks$)

		Jika $\bar{X} > 101,5\%$, maka	$M = 101,5\%$ ($NP = \bar{X} - 101,5 + ks$)
Nilai penerimaan (NP)			Rumus umum $ M - \bar{X} + ks$ (perhitungan diatas dinyatakan untuk kasus yang berbeda)
L1	Nilai penerimaan maksimum yang diperbolehkan		L1=15,0 kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi
L2	Rentang deviasi maksimum dari setiap satuan sediaan yang diuji pada perhitungan nilai M	Pada bagian bawah, tidak ada satupun hasil satuan sediaan yang boleh kurang dari $[1 - (0,01)(L2)]M$. Pada bagian atas tidak ada satupun hasil satuan sediaan yang boleh lebih besar dari $[1 + (0,01)(L2)]M$ (berdasar nilai	L2=25,0 L2=25,0 kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi
T	Nilai kandungan tiap satuan sediaan pada saat diproduksi, dinyatakan sebagai persentase dari jumlah yang tertera pada etiket. Untuk penggunaan pada Farmakope, kecuali dinyatakan lain pada masing-masing monografi, T adalah 100%. Untuk tujuan produksi, T adalah nilai yang disetujui oleh industri pada saat produksi		

Contoh kasus1:

Nilai T	100,0%
L1	15,0
L2	25,0
Rata-rata kadar 10 tablet, \bar{X}	102,0
Simpangan baku sampel, s	4,6
Nilai M; (jika $\bar{X} > 101,5\%$, maka $M=101,5$)	101,5
NP = $\bar{X}-101,5+ks = (102,0-101,5) + 2,4(4,6)$	11,54
Hasil	Lolos

Contoh kasus 2:

Nilai T	100,0%
L1	15,0
L2	25,0
Rata-rata kadar 10 tablet, \bar{X}	107,0
Simpangan baku sampel, s	4,6
Nilai M; (jika $\bar{X} > 101,5\%$, maka $M=101,5$)	101,5
NP = $\bar{X}-101,5+ks = (107,0-101,5) + 2,4(4,6)$	16,54
Hasil	Gagal
Lakukan untuk 20 tablet berikutnya, total 30 tablet, rata-rata (\bar{X})	106,5
Standar deviasi untuk 30 tablet	
Nilai minimal 94,7% dan nilai maksimal 127%	5,2
Nilai M; (jika $\bar{X} > 101,5\%$, maka $M=101,5$)	101,5
NP = $\bar{X}-101,5+ks = (106,0-101,5) + 2,4(5,2)$	15,4
Rentang deviasi bawah: $[1-(0,01)(L2)]M$	76,1
Rentang deviasi atas: $[1+(0,01)(L2)]M$	126,9
Hasil	Gagal

b. Keragaman Bobot

Lakukan penetapan kadar zat aktif pada contoh bets yang mewakili menggunakan metode analisis yang sesuai. Nilai ini disebut hasil A, dinyatakan dalam persen dari jumlah yang tertera pada etiket dengan

asumsi kadar (bobot zat aktif per bobot satuan sediaan) homogen. Ambil tidak kurang dari 30 satuan sediaan dan timbang seksama 10 tablet satu per satu. Hitung jumlah zat aktif dalam tiap tablet yang dinyatakan dalam persen dari jumlah yang tertera pada etiket dari hasil penetapan kadar masing-masing tablet. Hitung nilai penerimaan, sebagaimana tersaji pada tabel 6.3.

Tabel 6.3 Perhitungan keragaman bobot

X_1, X_2, \dots, X_n	=	Perkiraan masing-masing kandungan dari satuan yang diuji, dengan $X_i = w_i \times A / \bar{W}$
w_1, w_2, \dots, w_n	=	Bobot masing-masing satuan yang diuji pada keragaman bobot
A	=	Kandungan zat aktif (persen terhadap jumlah yang tertera pada etiket) yang diperoleh menggunakan metode analisis yang sesuai
\bar{W}	=	Rata-rata dari bobot masing-masing satuan (w_1, w_2, \dots, w_n)

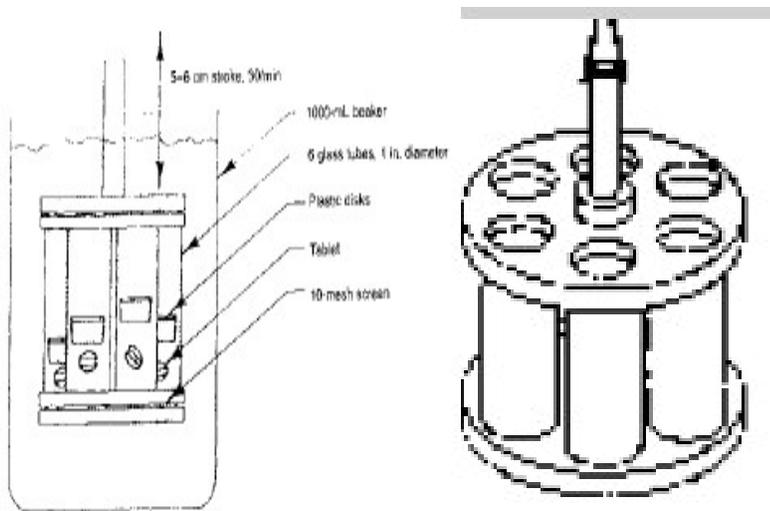
4. Uji waktu hancur (Disintegrasi)

Disintegrasi merupakan pecahnya tablet menjadi partikel-partikel kecil atau granul. Waktu disintegrasi merupakan waktu yang dibutuhkan oleh tablet untuk pecah secara lengkap dan melewati ayakan mesh dalam keranjang uji waktu hancur. Uji waktu hancur dilakukan dengan cara memasukkan 1 buah tablet ke dalam masing-masing 6 tabung pada alat waktu hancur. Berikutnya diatur gerakan dari alat uji waktu hancur.

Waktu akhir yang dihitung untuk uji waktu hancur adalah apabila semua partikel-partikel yang telah hancur sempurna telah melewati ayakan mesh pada keranjang uji waktu hancur. Menurut Farmakope Indonesia Edisi V, bila 1 atau 2 tablet tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12 tablet lainnya; tidak kurang 16 dari 18 tablet yang diuji harus hancur sempurna. Jika waktu yang dibutuhkan untuk menentukan waktu hancur adalah 10 menit maka waktu hancur untuk tablet tersebut dicatat 10 menit.

Uji waktu hancur dilakukan secara *in vitro*, maksudnya dilakukan diluar tubuh dengan mengkondisikan sesuai dengan kondisi yang ada dalam saluran pencernaan. Uji waktu hancur menurut USP memiliki standar sebagai berikut :

- a. Seperangkat rak keranjang
- b. Alat dioperasikan naik turun
- c. Cairan uji waktu hancur menggunakan air pada suhu $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$, atau
 - i) Cairan yang mensimulasikan cairan lambung
 - ii) Cairan yang mensimulasikan cairan usus
 - iii) Larutan buffer khusus
- d. Dihitung waktu yang dibutuhkan untuk hancurnya tablet.



Gambar 6.5 Desain alat uji waktu hancur

Berikut adalah faktor-faktor yang mempengaruhi waktu hancur tablet :

- a. Penambahan bahan penghancur (*disintegrant*)
- b. Metode manufaktur (*kempa langsung* atau *granulasi basah*)
- c. Tekanan yang digunakan untuk pencetakan tablet (*kompresi*)
- d. Kekerasan tablet

Uji waktu hancur dilakukan terhadap 6 tablet, menggunakan *disintegration tester*, sebagaimana gambar di bawah ini.



Gambar 6.6 Alat uji waktu hancur (Erweka ZT 502)

Persyaratan uji waktu hancue menurut Farmakope Indonesia adalah kecuali dinyatakan lain, semua tablet harus hancur tidak lebih dari 15 menit (untuk tablet tidak bersalut) dan tidak lebih dari 60 menit untuk tablet salut gula atau selaput.

5. Uji disolusi

Uji disolusi merupakan peralatan yang kritis dalam formulasi pada proses penemuan obat yang memerlukan pengukuran stabilitas dari pencarian produk, meningkatkan keseragaman produksi lot dan penentuan ketersediaan *in vivo* nya. Dengan demikian, metode ini berguna dalam industri farmasetik dan bioteknologi untuk memformulasi sediaan obat dan mengembangkan spesifikasi kontrol kualitas untuk proses manufaktur.

Disolusi tablet merupakan metode terstandar untuk mengukur kecepatan pelepasan obat dari bentuk sediaan. Prinsip uji disolusi dapat disimpulkan sebagai berikut :

- a. Optimasi keefektifan terapeetik selama pengembangan produk dan pengukuran stabilitas

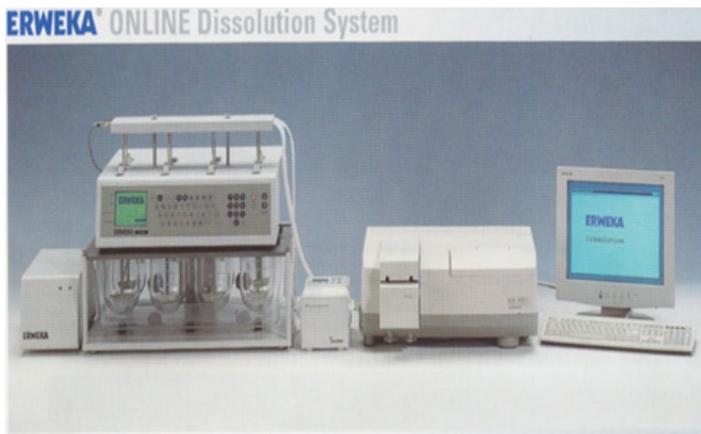
- b. Pengukuran rutin dari kualitas produksi untuk menjamin keseragaman antar lot produksi.
- c. Pengukuran bioekivalen, yaitu produksi dari ketersediaan biologis yang sama dari produksi batch yang berbeda dari satu lebih atau manufaktur yang berbeda
- d. Prediksi ketersediaan in vivo, misalnya ketersediaan hayati (dimana dapat diaplikasikan)

Uji disolusi menentukan jumlah kumulatif dari obat yang larut sebagai fungsi dari waktu.

Tahapan disolusi meliputi :

- a. Pelepasan zat aktif dari sediaan (disintegrasi)
- b. Disolusi dari obat (proses melarutnya partikel obat) dalam medium cair. Kecepatan disolusi tergantung pada cepat atau lambatnya kedua proses di atas.

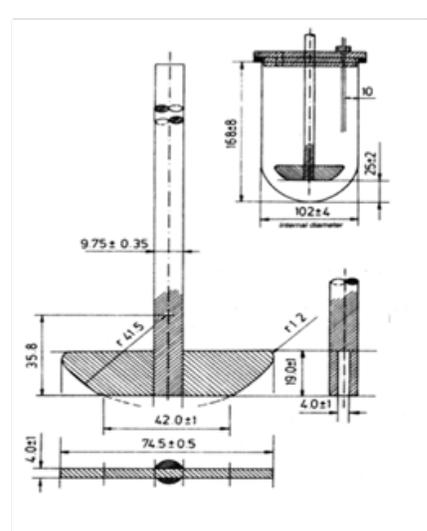
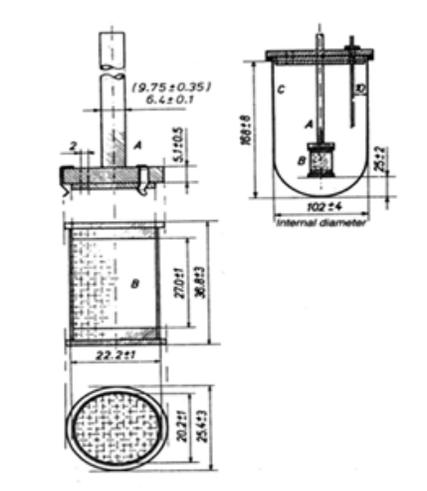
Pengukuran uji disolusi dilakukan dengan 6 tablet dengan alat uji disolusi sebagaimana gambar di bawah ini.

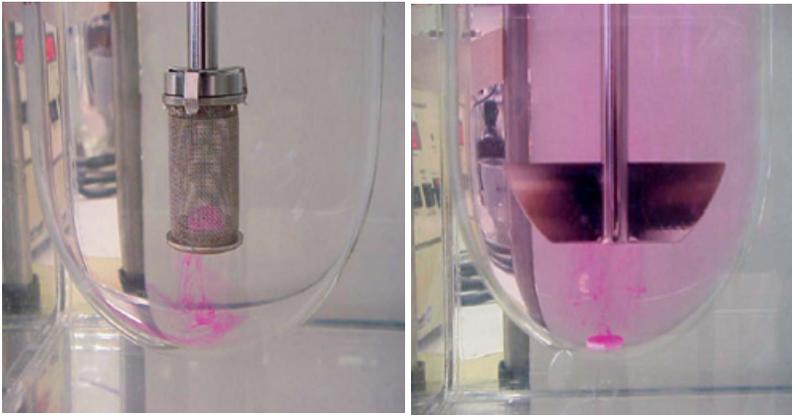


Gambar 6.7 Alat uji disolusi tablet (Erweka DT 708)

Disolusi merupakan proses melarutnya zat aktif dalam saluran pencernaan. Kecepatan absorpsi obat dalam saluran cerna berkaitan dengan kecepatan disolusi tablet. Disolusi obat yang cepat sangat penting untuk mendapatkan aksi obat yang cepat dalam tubuh. Ada 7 model alat uji disolusi menurut USP, tetapi yang banyak digunakan adalah alat uji disolusi jenis I (keranjang/*basket*) dan alat uji disolusi jenis II (dayung/*peddle*) Desain model alat jenis I dan II ini adalah sebagai berikut :

- Putaran pada bagian bawah tabung uji disolusi yang mengandung mengandung media ujidisolusi pada suhu 37°C.
- Sediaan obat diletakkan pada keranjang atau langsung dimasukkan kedalam tabung uji disolusi
- Media uji disolusi diputar menggunakan dayung atau keranjang
- Sampel diambil pada interval waktu tertentu dan kadar obat yang terdisolusi ditentukan dengan menggunakan alat spektrofotometer UV atau HPLC





Gambar 6.8 Model alat uji disolusi jenis I (keranjang) dan jenis II (dayung)

Pengaturan yang dilakukan dalam proses uji disolusi untuk metode dayung (alat uji jenis II).

- a. Volume medium 900 ml (atau 500 ml) pada suhu 37°C, dengan menggunakan media 0,01 M HCl, dapar fosfat 4,0 – 7,0.
- b. Kecepatan putar 50 – 150 RPM
- c. Setiap 6 bulan dilakukan kalibrasi dari tablet

Pada uji disolusi dilakukan pengukuran jumlah zat khasiat yang larut dalam satuan waktu. Disolusi zat khasiat dari tablet dapat terjadi dengan cara: (1) Tablet mengalami disintegrasi terlebih dahulu; dan (2) Zat khasiat melarut dengan bagian-bagian tablet yang hancur tersebut Namun pernyataan ini tidak begitu saja diterima karena pada kenyataannya proses disolusi tablet berlangsung bersamaan dengan terjadinya disintegrasi tablet. Kecepatan disolusi ada kaitannya dengan efek farmakologi zat khasiat yang dikandung tablet.

Menurut Farmakope Indonesia V interpretasi data uji disolusi untuk tablet pelepasan segera adalah sebagai berikut: "Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi bila jumlah zat aktif terlarut dari unit sediaan yang diuji sesuai dengan Tabel

Penerimaan 1 (tabel 6.3) Lanjutkan pengujian sampai tiga tahap kecuali bila hasil pengujian memenuhi tahap S1 atau S2. Harga Q adalah jumlah zat aktif yang terlarut seperti tertera pada masing-masing monografi, dinyatakan dalam persentase kadar pada etiket, angka 5%, 15%, dan 25% dalam tabel adalah persentase terhadap kadar yang tertera pada etiket, dengan demikian mempunyai arti yang sama dengan Q”.

Tabel 6.4 Tabel Penerimaan 1 Uji Disolusi Tablet Pelepasan

Segera (sumber: Farmakope Indonesia V)

Tahap	Jumlah yang diuji	Kriteria penerimaan
S1	6	Tiap unit sediaan tidak kurang dari $Q+5\%$
S2	6	Rata-rata dari 12 unit (S1+S2) adalah sama dengan atau lebih besar dari Q, dan tidak satu unit pun yang lebih kecil dari $Q-15\%$
S3	12	Rata-rata dari 24 unit (S1+S2+S3) adalah sama atau lebih besar dari Q, tidak lebih dari 2 unit sediaan yang lebih kecil dan $Q-15\%$ dan tidak satu unit pun yang lebih kecil dari $Q-25\%$.

B. Evaluasi Sifat Fisika dan Kimia Tablet dengan Bahan Tambahan Amilum Lokal

Hasil pengkajian sebelumnya yang telah dibahas pada Bab 4 menunjukkan bahwa amilum lokal yang berasal dari tanaman singkong dan ubi jalar sangat prospek untuk dikembangkan dalam formulasi tablet. Evaluasi sifat fisik termasuk kimia dan profil disolusi tablet dengan menggunakan asetaminofen sebagai zat aktif yang di formula menggunakan amilum singkong sebagai bahan pengikat memberikan hasil yang sangat menggembirakan dan memenuhi persyaratan sebagai bahan tambahan dalam formulasi tablet. Berikut adalah salah satu hasil kualitas tablet dengan menggunakan amilum singkong sebagai bahan pengikat tablet.

Tabel 6.5 Hasil pemeriksaan kualitas tablet dengan bahan pengikat amilum dari singkong

Parameter	Amilum Singkong		
	5 %	10 %	15 %
Kekerasan (kg/cm ²)	8,76 ± 1,36	8,48 ± 1,49	7,68 ± 0,99
Kerapuhan (%)	0,73 ± 0,28	0,64 ± 0,16	0,29 ± 0,11
Waktu Hancur (menit)	1,78 ± 0,24	1,67 ± 0,15	1,83 ± 0,03
Bobot rata-rata (mg)	651,35 ± 6,64	656,70 ± 5,46	653,65 ± 8,34
CV (%)	1,02	0,83	1,28
Disolusi pada menit 30 (%)	99,81 ± 1,78	99,02 ± 2,42	99,19 ± 1,58

Dari data di atas tablet asetaminofen yang di formula menggunakan amilum singkong sebagai bahan pengikat memenuhi sifat fisik dan kima persyaratan tablet yang baik termasuk uji disolusinya.

C. Peralatan dalam Proses Pencetakan Tablet

Mesin cetak tablet memiliki komponen dasar sebagai berikut;

1. Corong (*hoppers*) : untuk pengisian granul atau serbuk yang akan dicetak
2. Lobang pencetakan (*dies*) : yang menentukan ukuran dan bentuk dari tablet
3. Pemukul (*punches*) : untuk pencetak granul atau serbuk pada dies
4. *Cam track* untuk mengarahkan pergerakan punches
5. Suatu mekanisme pengisian untuk menggerakkan granul atau serbuk dari *hopper* kedalam *dies*.

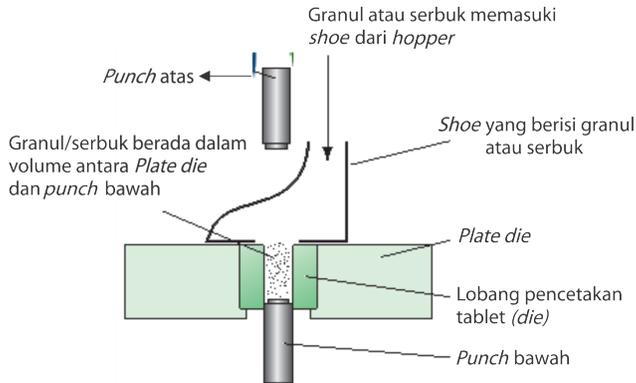


Gambar 6.9 Punch dan dies (sumber: <http://www.eliz.com/compression-tooling/>)

Tahapan akhir dalam pembuatan tablet adalah pencetakan granul/serbuk antara punch dan lobang cetakan (die) mesin cetak tablet. Ada beberapa tahapan dalam proses pencetakan tablet yang dijelaskan sebagai berikut.

1. Pengisian granul/serbuk kedalam lobang cetakan (*die*)

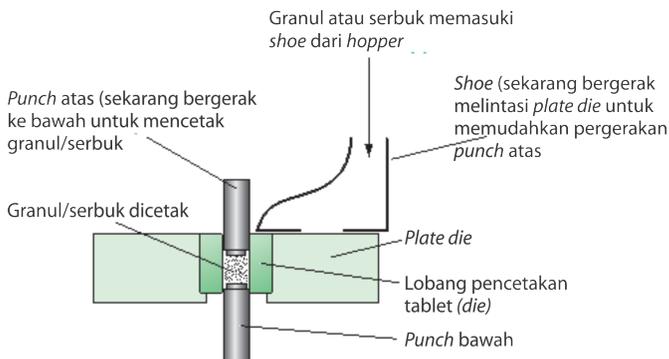
Formulasi dalam bentuk granul/serbuk mengalir dengan gaya gravitasi ke dalam lobang cetakan (*die*), yaitu ruangan antara punch atas dan punch bawah dari hopper. Volume ruang yang ditempati oleh granul/serbuk ditentukan oleh posisi punch bawah dan pelat die. Dengan demikian, massa maerial padat dalam ruangan ini (dan ukuran tablet) dirubah dengan meningkatkan/mengurangi posisi punch bawah. Tahap pertama digambarkan sebagai berikut.



Gambar 6.10 Pengisian granul/serbuk ke dalam die (sumber: David S, 2008)

2. Pencetakan granul/serbuk

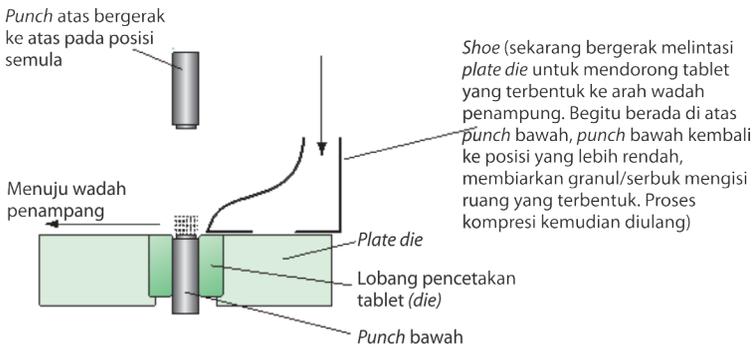
Tahap ini dimulai dengan bergesernya shoe untuk memudahkan akses punch atas ke granul/serbuk. Punch atas kemudian turun ke granul/serbuk, sehingga menekan granul/serbuk untuk dicetak menjadi tablet. Secara umum punch bawah tetap statis selama tahap ini; namun, siklus manufaktur mungkin dirancang untuk memungkinkan punch bawah bergerak ke atas secara vertikal selama fase kompresi. Selain pemilihan dan konsentrasi komponen formulasi, perubahan kekerasan tablet dapat disebabkan oleh perubahan tegangan yang diaplikasikan pada granul/serbuk oleh punch atas. Proses ini tersaji pada gambar 6.11.



Gambar 6.11 Gambaran diagram dari tahap kompresi dalam pembentukan tablet (sumber: David S, 2008).

3. Pengeluaran tablet (*tablet ejection*)

Setelah kompresi, punch atas diangkat ke posisi semula. Pada tahap ini punch bawah bergerak ke atas sampai sejajar plate die. Shoe hopper kemudian dipindahkan melintasi pelat die sehingga mendorong tablet yang telah dicetak keluar. Bersamaan dengan punch bawah turun ke posisi awal dan granul/serbuk mengisi volume antara shoe dan pelat bawah. Pada kondisi ini urutan manufaktur kembali ke tahap 1, dan seterusnya. Tahap akhir disajikan pada gambar 6.12.



Gambar 6.12 Gambaran diagram tahap akhir dalam pembentukan tablet (sumber: David S, 2008).

Secara umum mesin cetak tablet diklasifikasikan atas 2 yaitu;

1. Mesin cetak tablet single punch
2. Mesin cetak tablet rotary (multi station rotary press)

1. Mesin cetak single punch

Prinsip kerja umum :

- a. Pengaturan tekanan berdasarkan pada kedudukan maksimum bawah dari punch atas
- b. Pengaturan tekanan maupun bobot tablet baru dapat dilakukan saat mesin tidak berjalan

Model ini cocok untuk produksi tablet jumlah sedang. Berikut adalah gambar mesin cetak tablet yang ditampilkan secara sederhana.



Gambar 6.13 Mesin cetak tablet single punch model DP30, China (Lab. Teknologi Farmasi UII)

Biasanya output dari mesin cetak tablet single-punch adalah sekitar 200 tablet per menit. Mesin cetak tablet single-punch biasanya digunakan untuk pembuatan tablet skala pilot dan, selain itu juga digunakan untuk persiapan awal tablet dalam degan granulasi kering (slugging).

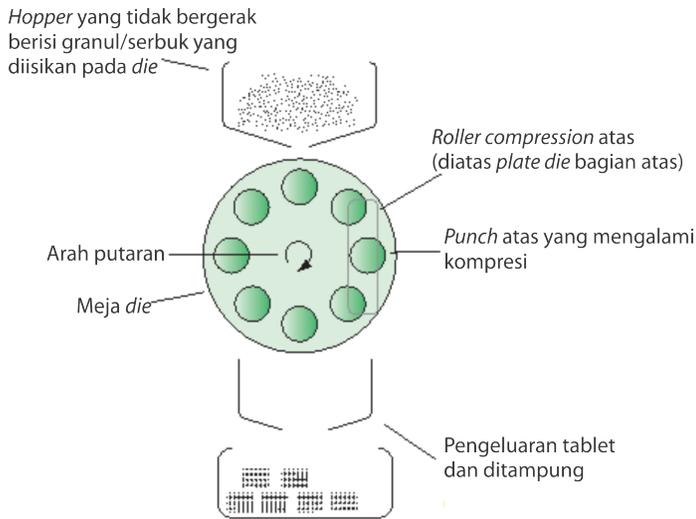
2. Mesin cetak rotary

Prinsip dasar kerja :

- i. Pengaturan tekanan berdasar atas kedudukan maksimum bawah punch bawah
- ii. Pengaturan bobot maupun tekanan dapat dilangsungkan sewaktu mesin sedang berjalan

Mesin cetak tablet rotary digunakan untuk pembuatan tablet berskala besar, yang seringkali menghasilkan hingga 10.000 tablet per menit. Seperti halnya mesin cetak tablet single-punch, granul/serbuk dicetak di antara dua punch; namun, dengan mekanisme yang berbeda. Mesin cetak tablet rotary terdiri dari serangkaian punch atas dan bawah (sampai 60 per mesin) yang ditempatkan di dalam lobang pencetakan

(die) melingkar yang berputar dalam gerakan melingkar. Kedua punch (atas dan bawah) diturunkan dan dinaikkan dengan aksi roller atas dan bawah. Granul/serbuk diisikan dari hopper ke permukaan atas lobang pencetakan (die). Ini kemudian diangkut oleh feed frame ke dalam die, untuk dicetak oleh gerakan simultan punch atas dan bawah. Tablet kemudian dikeluarkan dan dikumpulkan pada wadah penampungan. Gambaran diagram mesin cetak tablet rotary disajikan pada gambar 6.14.



Gambar 6.14 Diagram operasi mesin cetak tablet rotary (sumber: David S, 2008).

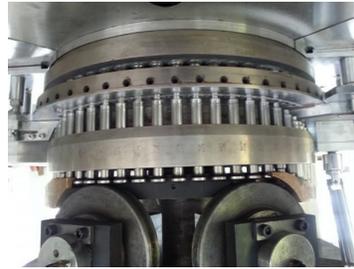
Mesin cetak tablet rotary dirancang untuk mampu memproduksi tablet lebih cepat sehingga lebih ekonomis. Kecepatan produksi tergantung pada

1. Jumlah station (punches)
2. Kecepatan putar

Sebagai contoh, Manesty rotapress mampu memproduksi kira-kira 100.000 (seratus ribu) tablet per jam. Berikut gambar salah satu mesin tablet rotary.



A



B



C

Gambar 6.15 Mesin cetak tablet high speed rotary (ZP-37D). Seperangkat alat mesin cetak tablet (A); punch; dan die (C). Mesin ini memiliki 37 station (perangkat punch dan die) yang mampu mencetak 60.000 sampai 170.000 tablet per jam. (sumber: <http://pharmaceuticalmachinery.sell.everychina.com/p-101361967-high-speed-rotary-tablet-press-machine-tablet-compression-equipment-zp-37d.html>)

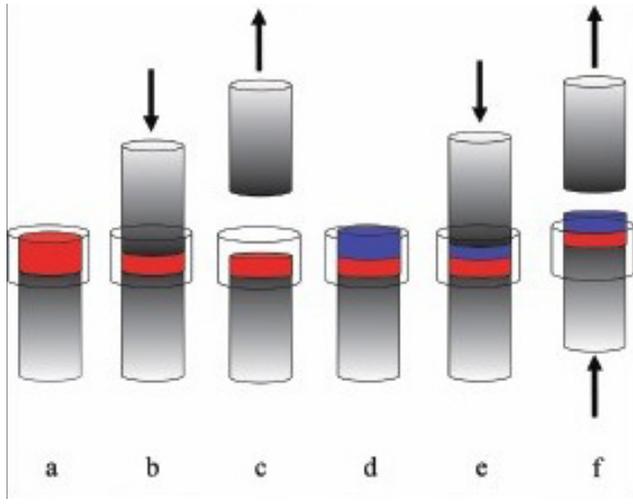
3. Mesin cetak tablet berlapis (ganda)

Mesin cetak ini umumnya merupakan model mesin cetak rotary yang berlapis (ganda) sehingga mampu menghasilkan dua sampai tiga lapisan tablet. Desain sedemikian rupa dan khusus yang biasanya dilengkapi dengan banyak hopper tergantung dari jumlah lapisan yang

akan dibuat, misalnya untuk tablet dengan dua lapisan yang berbeda warna maka hopper yang diperlukan juga sebanyak dua buah, satu untuk wadah berwarna kuning dan satu hopper yang lain untuk wadah granul berwarna orange. Model ini baik untuk mencetak kombinasi zat khasiat yang tidak tersatukan apabila diproses dalam satu bentuk granul ataupun untuk maksud *sustained release*.

Produk obat dengan kombinasi dosis tetap yang mengandung lebih dari satu komponen aktif dalam satu tablet banyak dikembangkan oleh industri farmasi saat ini. Produk ini dikembangkan untuk memperpanjang siklus hidup produk (*product life cycle*) dan meningkatkan kepatuhan pasien karena tablet diberikan hanya satu kali saja. Produk obat dengan kombinasi tetap memberikan keuntungan diantaranya memberikan efek yang sinergis dan mengurangi efek samping obat. Produk ini telah berhasil dikembangkan untuk pengobatan diabetes, HIV/AIDS dan kardiovaskular.

Untuk mengatasi terjadinya inkompatibilitas kimia antar zat aktif serta untuk mengatur kecepatan pelepasan yang berbeda dari zat aktif telah dikembangkan tablet dengan dua lapis (*bi-layer*) atau banyak lapis (*multi-layer*). Tablet *bi-layer* atau *multi-layer* terdiri dari formulasi yang aktif pada lapisan yang berbeda. Tablet *bi-layer* dan *multi-layer* membutuhkan proses manufaktur yang lebih rumit. Idealnya, rasio berat antara lapisan harus sama. Semakin besar perbedaan rasio berat antar lapisan semakin besar tantangan dalam proses pentabletan. Secara khusus siklus kompresi operasi proses pencetakan tablet *bi-layer* disajikan pada gambar 6.16 (Koo, 2010).



Gambar 6.16 Proses pencetakan tablet bi-layer. Pengisian lapisan pertama (a); pemadatan (tamping) lapisan pertama (b); punch atas bergerak ke atas (c); pengisian lapisan kedua (d); pencetakan tablet (e); dan pengeluaran tablet (f) (sumber: (Koo, 2010)).

Berikut adalah gambar mesin cetak tablet 2 lapis (bi-layer).



Gambar 6.17 Mesin cetak tablet 2 lapis (bi-layer) (sumber: <https://www.pinterest.se/pin/574068283726478208/>)

D. MASALAH DALAM PROSES PEMBUATAN TABLET

Baik dalam proses pengembangan formula maupun proses pelaksanaan rutin di dalam pencetakan tablet seringkali dijumpai adanya masalah-masalah yang ditimbulkan oleh kesalahan didalam penyusunan formula atau yang ditimbulkan oleh kerusakan yang terjadi pada alat cetak maupun kombinasi keduanya.

1. *Capping dan Laminating*

Capping dan laminating dimungkinkan terjadi setelah beberapa jam atau beberapa hari setelah tablet dibuat. *Capping dan lamination* seringkali disebabkan oleh sifat deformasi dari formulasi selama proses pencetakan tablet. Selama pemulihan elastik dari tablet, dan jika ikatan antar partikel tidak mencukupi, suatu keretakan dimungkinkan mengarah pada *capping* atau *lamination*.

Suatu granulasi atau serbuk yang terlalu kering dimungkinkan terjadinya *capping* atau *lamination* disebabkan kurangnya kohesi antar partikel. Menjaga kondisi lembab yang cukup akan memfasilitasi ikatan antar partikel yang baik dan dapat mencegah terjadinya *capping* atau *lamination*. Pada proses pencetakan tablet secara kempa langsung jika formulasi serbuk tidak memiliki kemampuan cetak (kompresibel) yang baik juga akan dapat mengakibatkan *capping* atau *lamination*.

Capping adalah pemisahan sebagian atau keseluruhan bagian atas atau bagian bawah tablet dari badan tablet, sebagaimana gambar 6.18.



Gambar 6.18 Contoh *capping* pada sediaan tablet (sumber: <http://www.tuitiontube.com/tablet-defects-in-pharmaceutical-chemistry/>)

Umumnya capping disebabkan oleh adanya udara yang terperangkap dalam ruang die. Hal ini sering terjadi pada metode granulasi dengan jumlah fine yang banyak. Berikut (Tabel 6.6 dan 6.7) adalah penyebab dan penanganan permasalahan capping pada sediaan tablet.

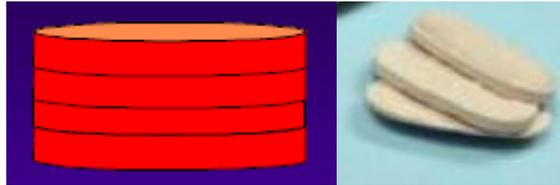
Tabel 6.6 Penyebab dan penanganan masalah capping yang berhubungan dengan formulasi/granulasi (sumber: <http://www.pharmainfo.net/tablet-ruling-dosage-form-years/problems-tablet-manufacture-and-related-remedies/tablet-capping>)

No	Penyebab	Pengobatan masalah
1	Jumlah fines (partikel halus) yang besar dalam granulasi	Mengeluarkan beberapa atau semua fines dengan ayakan 100-200 mesh
2	Kadar lembab yang terlalu rendah (menyebabkan bahan pengikat tidak bekerja optimal)	Menjaga kadar air granulat 2-5 %
3	Jumlah bahan pengikat yang tidak mencukupi dan bahan pengikat yang tidak tepat	Menambah jumlah bahan pengikat atau memilih bahan pengikat yang lebih baik
4	Jumlah pelumasan yang tidak mencukupi dan pelumasan yang tidak tepat	Menambah pelumasan dan mengganti jenis pelumasan

Tabel 6.7 Penyebab dan penanganan masalah capping yang berhubungan dengan mesin (sumber: <http://www.pharmainfo.net/tablet-ruling-dosage-form-years/problems-tablet-manufacture-and-related-remedies/tablet-capping>)

No	Penyebab	Pengobatan masalah
1	Finishing die yang tidak baik	Pembersihan die dengan baik agar tidak terkontaminasi bahan lain
2	Cekungan pada bagian dalam punch	Menggunakan punch yang datar/rata
3	Punch bawah yang tetap berada di bawah die saat pengeluaran tablet	Pengaturan punch bawah dengan baik selama pengeluaran tablet
4	Kecepatan putaran mesin yang terlalu tinggi	Mengurangi kecepatan mesin

Laminating merupakan terpisahnya tablet menjadi dua lapisan atau lebih, sebagaimana gambar 6.19. Penyebab laminating adalah udara yang terjebak di dalam granul, yang tidak dapat keluar selama kompresi (keluar setelah adanya tekanan).



Gambar 6.19 Contoh peristiwa laminating (sumber: <http://www.tuitiontube.com/tablet-defects-in-pharmaceutical-chemistry/>)

Berikut (Tabel 6.8 dan 6.9) adalah penyebab dan pengatasan masalah lamination yang berhubungan dengan formulasi dan mesin pencetakan tablet.

Tabel 6.8 Penyebab dan pengatasan masalah lamination yang berhubungan dengan formulasi/granulasi (sumber: <http://www.pharmainfo.net/tablet-ruling-dosage-form-years/problems-tablet-manufacture-and-related-remedies/tablet-lamination>)

No	Penyebab	Pengatasan masalah
1	Material yang berminyak dalam granul	Memodifikasi proses pencampuran dan penambahan adsorben
2	Hidrofobik lubrikan yang terlalu banyak, misalnya magnesium stearat	Menggunakan jumlah lubrikan hidrofobik yang sedikit atau mengubah jenis lubrikan

Tabel 6.9 Penyebab dan pengatasan masalah lamination yang berhubungan dengan mesin cetak tablet (sumber: <http://www.pharmainfo.net/tablet-ruling-dosage-form-years/problems-tablet-manufacture-and-related-remedies/tablet-lamination>)

No	Penyebab	Pengatasan masalah
1	Relaksasi yang cepat dari bagian pinggiran tablet pada saat pengeluaran dari die	Menggunakan die yang meruncing, misalnya bagian atas die melancip keluar 3 sampai 5 derajat
2	Dekompresi yang cepat	Menggunakan tahapan prekompresi. Mengurangi kecepatan dan tekanan kompresi

2. *Picking dan Sticking*

Picking merupakan material permukaan dari tablet menjadi lengket pada saat dikeluarkan dari punch. Peristiwa ini terjadi ketika ujung dari *punch* memiliki ukiran atau timbul pada permukaan. Hal ini dapat mengakibatkan akumulasi dari material pada permukaan *punch* dengan demikian mencegah operasi alat dengan tepat.

Sticking merupakan material tablet lengket pada dinding lobang cetakan (*die*). Hal ini dapat mengakibatkan tepi tablet sumbing (*chipping*) selama pengeluaran dari lobang cetakan atau menghasilkan pinggiran yang kasar. *Sticking* dimungkinkan terjadi dari adanya material dengan titik lebur yang rendah seperti asam stearat dalam formulasi. Bahan ini menjadi cair dan lengket selama proses pencetakan (menghasilkan panas). Kelembaban yang berlebihan pada granul atau serbuk dapat mengakibatkan *sticking*. Pengeringan lebih lanjut mungkin dibutuhkan dalam kasus ini. Penambahan koloid silika pada formula dapat mengurangi permasalahan ini. Koloid silika bekerja sebagai bahan pemoles dan membuat permukaan *punch* menjadi halus. Berikut adalah gambar *picking* dan *sticking* pada tablet.



Gambar 6.20 Picking dan sticking pada tablet (sumber : www.pharmainfo.net)

3. **Mottling**

Mottling adalah distribusi warna yang tidak seragam dari tablet. Mottling disebabkan oleh obat yang memiliki suatu warna yang berbeda dengan bahan tambahan atau eksipien. Atau mottling juga dapat diakibatkan jika produk uraian atau degradasi dari obat menghasilkan warna. Penambahan bahan pewarna (dye) dapat mengatasi permasalahan tetapi bahan pewarna dapat mengakibatkan mottling dengan migrasi pada permukaan granul selama pengeringan. Hal ini dapat diatasi dengan mengontrol dengan tepat proses pengeringan atau dengan merubah cairan penggranul.



Gambar 6.21 Mottling pada tablet (sumber : Mottled red tablet imprinted A dan K, www.pharmer.org)

4. **Variasi Bobot**

Bobot dari tablet dikontrol oleh jumlah granul atau serbuk yang mengisi lobang cetakan tablet (die) sebelum pencetakan atau kompresi. Perubahan dalam proses pengisian atau volume yang diisikan dapat mengakibatkan variasi bobot. Faktor penyebab variasi bobot ini adalah sebagai berikut :

- a. Ukuran granul dan distribusi granul sebelum kompresi.
Ukuran dan distribusi dari granul mempengaruhi pengisian ke dalam lobang pencetakan tablet. Jika granul-granul yang besar digunakan untuk mengisi lobang pencetakan yang kecil, kemudian kehilangan sedikit granul dapat mengakibatkan variasi bobot.
- b. Aliran yang jelek.
Jika granul atau serbuk memiliki sifat alir yang jelek dari hopper dan sekitar lobang pencetakan tablet ini dapat mempengaruhi pengisian ke dalam lobang cetakan. Ini dapat muncul apabila kecepatan mesin yang melebihi kemampuan aliran. Penambahan glidan seperti talkum atau silika koloid akan mampu meningkatkan aliran material.

Dengan metode pembuatan tablet manapun, tablet yang dihasilkan harus mempunyai sifat-sifat yang memuaskan yaitu :

- a. Cukup kuat dan resisten terhadap gesekan selama proses pembuatan, pengemasan, transportasi dan sampai pada konsumen
Sifat ini dapat diuji dengan uji kekerasan dan friabilitas
- b. Zat aktif di dalam tablet harus dapat tersedia dalam tubuh (bioavailable)
Sifat ini dimonitor melalui uji disintegrasi dan uji disolusi.
Tapi harus diingat bahwa bioavailabilitas merupakan masalah yang kompleks, sehingga kedua uji tersebut tidak dengan sendirinya memberikan indeks bioavailabilitas.
- c. Tablet harus mempunyai keseragaman bobot dan keseragaman kandungan (untuk tablet dengan kadar zat aktif kurang dari 50 mg)
Parameter ini dapat diuji dengan variasi bobot dan uji keseragaman kandungan
- d. Tablet berpenampilan elegan dan mempunyai karakteristik

warna, bentuk dan tanda-tanda lain yang menunjukkan identitas produk, seperti : monogram pabrik

- e. Tablet harus menunjukkan stabilitas (fisik dan kimia), serta efikasi yang konsisten

SOAL LATIHAN

1. Uraikan tujuan dan cara kontrol kualitas tablet berikut ini:
 - a. Keragaman bobot
 - b. Keseragaman kandungan zat aktif
 - c. Kekerasan dan kerapuhan tablet
 - d. Waktu hancur tablet
 - e. Disolusi tablet
2. Uraikan faktor penyebab terjadinya capping dan laminating dalam produksi tablet beserta cara untuk mengatasinya.
3. Uraikan sifat-sifat yang diharapkan dalam kontrol kualitas tablet.



UNIVERSITAS
ISLAM
INDONESIA

BAB 7

FORMULASI TABLET KHUSUS

Capaian Pembelajaran

Mahasiswa memahami konsep formulasi tablet khusus yang meliputi formulasi sediaan dalam bentuk tablet kunyah, *effervescent*, bukal atau sublingual dan hisap

A. Tablet Kunyah (**CHEWABLE TABLETS**)

Tablet kunyah (chewable tablets) merupakan tablet yang harus dipecah dan dikunyah di sela-sela gigi sebelum dikonsumsi. Tablet ini diberikan kepada anak-anak dan pasien yang mengalami kesulitan menelan tablet. Tablet ini dimaksudkan untuk hancur dengan halus di mulut pada tingkat nyaman untuk ditelan, terasa enak dan tidak meninggalkan rasa yang tidak disukai pada mulut. Keberhasilan pengembangan formulasi tablet melibatkan pemilihan bahan agar menghasilkan bentuk sediaan padat yang kuat. Pemanis, baik yang alami maupun sintesis adalah satu jenis eksipien fungsional yang biasa digunakan dalam formulasi tablet kunyah untuk menutupi rasa yang tidak menyenangkan dan memudahkan pemberian pediatrik.

Idealnya saat mengunyah, tablet ini dipecah di mulut dan melepaskan bahan-bahannya sehingga dalam waktu yang singkat mengalami proses disintegrasi. Tablet kunyah biasanya digunakan apabila zat aktif bekerja secara lokal di saluran cerna dan bukan secara sistemik. Tablet kunyah memberikan rasa yang enak pada saat dikunyah dan dimakan dengan sedikit atau tanpa air. Pembuatan tablet kunyah umumnya dilakukan dengan menggunakan proses granulasi basah atau kempa langsung. Tablet ini banyak digunakan sebagai antasida dan karminatif. Mannitol banyak digunakan sebagai eksipien dalam tablet kunyah karena sifatnya yang tidak higroskopik terutama untuk

obat-obatan sensitif dengan lembab. Komposisi utama tablet kunyah terdiri dari gum yang disalut atau tidak disalut. Persentase dari basis gum bervariasi dari 30-60% tergantung pada basis yang digunakan dan sifatnya.

Tablet kunyah umumnya dikunyah di mulut sebelum tertelan. Tujuan utama tablet kunyah adalah untuk memberikan dosis sediaan obat yang tepat dan dengan mudah diberikan kepada anak-anak atau orang tua yang memiliki kesulitan menelan tablet secara utuh. Tablet kunyah memiliki beberapa keunggulan spesifik yaitu:

1. Ketersediaan hayati lebih baik karena disintegrasi dan disolusi lebih cepat
2. Lebih diterima pasien terutama anak-anak karena rasanya lebih enak
3. Kenyamanan pasien, karena tidak perlu air untuk menelan
4. Dapat digunakan sebagai pengganti sediaan dalam bentuk cairan apabila dibutuhkan efek yang cepat
5. Absorpsi obat lebih cepat
6. Cocok untuk obat dengan dosis besar dan sulit untuk ditelan
7. Keefektifan terapeutik meningkat karena terjadi pengurangan ukuran partikel selama mengunyah sebelum ditelan.

Ada beberapa keterbatasan penggunaan tablet kunyah diantaranya adalah:

- a. Tablet kunyah mengandung sorbitol yang dapat menyebabkan diare dan perut kembung
- b. Mengunyah dalam waktu yang lama dapat menyebabkan rasa sakit pada otot wajah
- c. Umumnya bersifat higroskopis sehingga harus dijaga dengan penyimpanan pada tempat yang kering
- d. Tablet memiliki kekuatan mekanik yang tidak mencukupi sehingga dibutuhkan penanganan secara hati-hati
- e. Membutuhkan pengemasan yang memadai untuk keamanan dan kestabilan obat.

Pertimbangan Formulasi

Sifat organoleptik zat aktif merupakan faktor utama yang perlu diperhatikan. Formulator dapat menggunakan satu atau lebih pendekatan untuk mencapai kombinasi formula dan proses yang menghasilkan produk dengan sifat organoleptik yang baik. Zat semacam itu harus memiliki karakteristik aliran, kompresibilitas dan stabilitas yang dapat diterima.

1. Rasa

Kebanyakan sakarida, disakarida, beberapa aldehida dan sedikit alkohol memberi rasa manis.

2. Aroma

Bau yang menyenangkan umumnya disebut aroma. Misalnya, formula tablet kunyah yang berwarna oranye dapat diformulasikan dengan baik yang memiliki rasa manis dan asam yang khas dan aroma jeruk segar.

3. Rasa enak di mulut

Istilah ini terkait dengan jenis sensasi yang dihasilkan tablet di mulut saat mengunyah. Namun, untuk keberhasilan formulasi, efek keseluruhan di mulut menjadi sangat penting. Secara umum, tekstur berpasir (misalnya, kalsium karbonat) atau tekstur gummy tidak diinginkan, sedangkan sensasi menenangkan dan mendinginkan (seperti manitol) dengan tekstur halus lebih disukai.

4. Efek setelah mengkonsumsi

Sebagai contoh, sakarin dengan konsentrasi yang tinggi cenderung meninggalkan rasa lebih pahit setelah dikonsumsi. Efek yang lain adalah sensasi pati rasa pada sebagian permukaan lidah dan mulut.

Eksipien Umum yang digunakan untuk Formulasi Tablet Kunyah

Proses granulasi basah, granulasi kering dan kempa langsung merupakan metode manufaktur yang dapat digunakan untuk tablet kunyah, sama halnya dengan tablet konvensional. Formulator juga penting untuk memperhatikan kandungan lembab, distribusi ukuran

partikel, pencampuran, sifat alir dan kompresibilitas bahan yang digunakan dalam formulasi. Faktor lain yang juga perlu diperhatikan adalah pemanis, kemampuan mengunyah, dan rasa dimulut. Eksiipien utama seperti bahan pengisi berperan dalam mengatasi permasalahan ini. Banyak pemanis yang biasa digunakan dalam formulasi tablet sangat sesuai untuk digunakan pada tablet kunyah karena kemampuannya memberikan sifat manis yang diperlukan dan mudah untuk dikunyah. Secara umum eksiipien ini termasuk dalam kategori gula, meskipun kombinasi eksiipien dengan pemanis buatan dapat memberikan alternatif rasa yang memuaskan. Berikut adalah eksiipien yang penting diperhatikan dalam formulasi tablet kunyah.

1. Pemanis

a. Dekstrosa

Dekstrosa merupakan gula yang diperoleh dari hidrolisis amilum. Tingkat kemanisannya kira-kira 70 % dari sukrosa. Dekstrosa tersedia dalam bentuk anhidrat (higroskopis) dan monohidrat

b. Laktosa

Laktosa secara umum telah dikenal sebagai eksiipien untuk sediaan farmasi. Penggunaannya untuk tablet kunyah masih sangat sedikit disebabkan karena tingkat kemanisannya 15 % dari sukrosa. Dengan demikian masih dibutuhkan penambahan pemanis buatan. Untuk granulasi basah tersedia kualitas farmasetis (serbuk halus hidrat, sedangkan untuk kempa langsung tersedia serbuk anhidrat yang memiliki karakteristik sifat alir dan kompresibilitas yang baik.

c. Manitol

Manitol merupakan kristalin poli-ol berwarna putih dengan tingkat kemanisan 50 % dari sukrosa. Manitol mudah larut dalam air, apabila dikunyah dan larut dimulut akan memberikan sensasi yang dingin. Ini dikombinasikan dengan konsistensi yang sangat halus sehingga mannitol menjadi pilihan untuk formulasi tablet kunyah.

d. Sorbitol

Sorbitol sedikit lebih manis dan isomer higroskopik dari manitol.

Tabel 7.1 Tingkat kemanisan relatif berbagai macam pemanis (Renu, Jalwal, & Singh, 2015).

Bahan	Relatif kemanisan
Aspartam	200
Sakarin	450
Sukrosa	1
Sorbitol	0,5 - 0,6
Manitol	0,5 – 0,7
Dekstrosa	0,7
Maltosa	0,3
Fruktosa	1,7
Laktosa	0,2

2. Perasa

Dari sisi penerimaan konsumen, rasa hampir pasti merupakan parameter terpenting dalam evaluasi tablet kunyah. Rasa adalah kombinasi antara persepsi rasa mulut, rasa manis dan rasa. Pemberi rasa manis yang utama dalam tablet kunyah adalah obat, pemanis alami dan buatan yang ditambahkan dalam formulasi. Berikut tabel kelompok perasa untuk berbagai jenis rasa.

Tabel 7.2 Kelompok perasa dalam berbagai jenis rasa (Renu et al., 2015).

Rasa	Bahan
Manis	Anggur, madu, vanila
Asam	Jeruk, stroberi, cherry
Asin	Campuran jeruk, campuran buah-buahan

3. Pewarna

Pewarna digunakan untuk pembuatan tablet kunyah bertujuan untuk:

- Untuk meningkatkan daya tarik dan estetika bagi konsumen
- Untuk menutupi warna bahan baku yang tidak seragam
- Untuk mencocokkan rasa yang digunakan dalam formulasi
- Membantu identifikasi dan pembeda produk.

Dyes dan lakes merupakan dua bahan pewarna utama yang digunakan dalam pembuatan tablet kunyah tergantung dari proses manufaktur apakah granulasi basah atau kempa langsung.

Dyes (bahan celup)

Dyes adalah senyawa kimia yang menunjukkan daya pewarnaan atau kekuatan tiruannya saat dilarutkan dalam pelarut. Biasanya 80 sampai 93% (jarang 94 sampai 99%) bahan pewarna murni. Dyes larut dalam propilen glikol dan gliserin.

Lakes

Lakes didefinisikan oleh FDA sebagai garam alumunium dyes FD &C yang larut dalam air yang diperpanjang pada substrat alumina. Lakes juga harus disertifikasi oleh FDA.

Formulasi Tablet Kunyah Antasida

Produksi tablet kunyah pada umumnya memakai teknik granulasi basah dimana pemilihan bahan pengikat dan bahan pembantu tablet lainnya didasarkan atas efek yang diharapkan di mulut. Zat khasiat yang umum terdapat dalam tablet kunyah adalah antasida. Antasida bersifat hidrofob sehingga hancurnya lebih lambat.

Tablet kunyah sangat baik untuk pasien yang mengalami kesulitan dalam menelan tablet biasa. Biasanya tablet ini didesain lebih lembut dibandingkan tablet biasa. Faktor kritis yang diperhatikan dalam desain formula tablet hisap adalah sebagai berikut :

1. Rasa, warna, raba mulut (*mouthfeel*), kondisi obat di mulut
2. Pemilihan pengisi, pemberi rasa dan warna.

Sebagai bahan pengikat lebih disarankan untuk menggunakan larutan metil selulosa, gelatin, PVP ataupun pasta pati. Gom arab sebaiknya dihindari sebab seringkali menyebabkan granul-granul menjadi keras. Bahan penghancur untuk tablet kunyah tidak diperlukan sebab fungsinya sebagai bahan penghancur sudah digantikan oleh gigi. Bahan pelumasan yang ditambahkan sebaiknya dipertimbangkan terhadap rasa yang akan dihasilkan agar peranan bahan pemanis ataupun bahan pengharum tidak tertutupi. Bahan pemanis dan bahan

pengharum ini senantiasa terdapat di dalam setiap formulasi tablet kunyah oleh karena tablet ini terlokalisir dalam jangka waktu cukup lama di mulut. Sebagai bahan pemanis dapat dipilih manitol, sorbitol, laktosa, dekstrosa ataupun glisin. Sebagai bahan pengharum lebih disarankan untuk mempergunakan bentuk granulnya hasil proses *spray dried* oleh karena penanganannya lebih mudah, demikian pula kestabilannya lebih tinggi dari bentuk bahan pengharum berupa larutan.

Ringkasan Formula Tablet Kunyah adalah sebagai berikut:

Zat khasiat	(antasida)
Bahan pengisi	(laktosa)
Bahan pengikat	(metil selulosa, gelatin, PVP, pasta pati)
Bahan pemanis	(manitol, sorbitol, dekstrosa, laktosa, glisin)
Bahan pengharum	(bentuk dry flavour)
Lubrikan	(talkum)

B. Tablet Effervescent

Tablet effervescent merupakan tablet yang tidak bersalut, secara umum mengandung bahan asam dan karbonat atau bikarbonat yang bereaksi secara cepat dengan adanya air dengan melepaskan karbon dioksida. Tablet effervescent biasanya dilarutkan atau didispersikan ke dalam air sebelum diberikan. Produk effervescent harus disimpan dalam wadah yang betul-betul tertutup, biasanya ditambahkan bahan pengering pada pengemas.

Beberapa keuntungan dari tablet effervescent dibandingkan bentuk sediaan yang lain adalah: dapat diberikan sebagai minuman yang enak sehingga sangat menguntungkan bagi pasien yang mengalami kesulitan dalam menelan tablet atau kapsul. Karena sediaan diberikan dalam bentuk larutan maka permasalahan yang berkaitan dengan disolusi, absorpsi dan ketersediaan hayati dapat diatasi. Obat yang tidak stabil bila disimpan dalam larutan berair lebih sering stabil di tablet effervescent. Sediaan efervescent memiliki beberapa kekurangan bila dibandingkan dengan sediaan dalam bentuk larutan dan tablet.

Misalnya, harganya relatif mahal untuk diproduksi karena penggunaan bahan excipien yang lebih banyak atau lebih mahal dan fasilitas produksi khusus yang diperlukan, serta konsentrasi natrium dan kalium yang tinggi. Selain itu, bila dibandingkan dengan tablet, tablet effervescent berukuran besar, meskipun tersedia paket kecil yang mudah dibawa.

Kombinasi utama dari tablet ini adalah antara asam (asam sitrat atau asam tartrat atau kombinasi ke duanya) dengan basa (natrium bikarbonat atau natrium bikarbonat). Antaraksi asam dan basa ini di dalam air akan menimbulkan suatu reaksi yang menghasilkan gas karbondioksida. Apabila ke dalam campuran ini ditambahkan zat khasiat maka penggunaannya menjadi semakin bermutu sebab zat khasiat akan segera dibebaskan untuk memberikan efek yang cepat.

Kekhasan yang digunakan dalam reaksi effervescent adalah natrium bikarbonat, kalium bikarbonat, natrium karbonat dan kalium karbonat. Natrium bikarbonat merupakan yang paling umum digunakan dalam formula effervescent dan menghasilkan larutan jernih setelah tablet mengalami disintegrasi. Apabila jumlah natrium tidak mencukupi, kalium bikarbonat dapat digunakan.

1. Sumber Asam

- a. **Asam sitrat.** Asam sitrat diperoleh sebagai monohidrat atau anhidrat.
- b. **Asam tartrat.** Studi menunjukkan bahwa asam tartarat memiliki kemiripan sifat dengan asam sitrat anhidrat.
- c. **Asam askorbat.** Asam askorbat dapat digunakan sebagai sumber asam. Kecepatan pelepasan karbon dioksida dari campuran asam askorbat dan natrium bikarbonat sebanding dengan kombinasi asam sitrat atau asam tartrat dan natrium bikarbonat. Karena asam askorbat kurang higroskopis dibandingkan asam sitrat dan asam tartrat, penggunaan asam askorbat sebagai satu-satunya sumber asam memungkinkan untuk menghasilkan tablet effervescent di daerah yang tidak ber-AC.

- d. **Asam fumarat.** Asam fumarat merupakan bahan yang tidak higroskopis.

2. Sumber karbon dioksida

Karbonat dan bikarbonat keduanya digunakan sebagai sumber karbonat, namun bikarbonat paling sering digunakan.

- a. **Natrium bikarbonat.** Untuk mengatasi sifat alir dan kompresibilitas yang buruk natrium bikarbonat, digunakan teknik spray-drying. Aditif seperti polivinilpirolidon dan minyak silikon sangat penting untuk mendapatkan natrium bikarbonat hasil spray-drying yang dapat dikempa secara langsung. Produk ini menunjukkan karakteristik kompresi yang baik tanpa ditransformasikan menjadi natrium karbonat.
- b. **Natrium karbonat.** Sodium karbonat secara komersial tersedia dalam bentuk anhidrat dan monohidrat atau dekahidrat. Semua bentuk sangat larut dalam air. Anhidrat bersifat higroskopik.
- c. **Kalium bikarbonat**
- d. **Kalium karbonat**

3. Formulasi Sediaan

a. Bahan pengisi

Produk effervescent secara umum tidak membutuhkan bahan pengisi. Bahan-bahan yang terkandung pada tablet effervescent itu sendiri sudah memiliki jumlah yang banyak.

b. Bahan pengikat

Penggunaan bahan pengikat biasanya memperlama disolusi tablet effervescent, sehingga kebanyakan formulasi tablet effervescent tanpa menggunakan pengikat. Pengikat larut air yang umum, seperti polivinilpirolidon atau kopolimer-polivinilpirolidon-poli (vinil asetat), menyebabkan perubahan warna pada butiran asam askorbat. Maltitol adalah pengikat yang cocok untuk tablet efervesen asam askorbat.

c. Disintegran

Disintegran sebagaimana pada tablet konvensional tidak diperlukan pada formula tablet effervescent.

d. Lubrikan

Logam stearat seperti magnesium atau kalsium stearat yang digunakan sebagai lubrikan pada tablet konvensional jarang digunakan karena tidak larut dalam air. Kombinasi PEG 6000 4 % dan natrium stearil fumarat 0,1 % merupakan lubrikan yang baik untuk tablet asam askorbat yang dibuat secara kempa langsung. Natrium klorida, natrium asetat dan D,L-leusin (lubrikan larut air) juga baik digunakan untuk tablet effervescent. Data penelitian menunjukkan bahwa konsentrasi spray-dried L-leusin 2 % dan PEG 6000 3 % merupakan konsentrasi yang optimal. Surfaktan seperti natrium lauril sulfat dan magnesium lauril sulfat juga berfungsi sebagai lubrikan.

e. Pemanis

Sukrosa dan pemanis alam lainnya seperti sorbitol dapat digunakan sebagai pemanis pada effervescent, meskipun pemanis buatan masih digunakan secara terbatas karena permasalahan kesehatan. Sakarin atau garam natrium dan kalsiumnya digunakan sebagai pemanis. Aspartam juga digunakan sebagai pemanis pada tablet effervescent. Sebelumnya, siklomat dan asam siklomat adalah pemanis buatan pilihan, namun penggunaannya sekarang dibatasi.

f. Flavor

Penggunaan pemanis seringkali tidak mencukupi untuk menutupi rasa yang tidak enak dari obat, untuk itu dibutuhkan pemberi rasa (flavoring agent). Tersedia berbagai macam pilihan pemberi rasa dalam bentuk kering. Pemberi rasa yang digunakan harus larut atau terdispersi dalam air.

g. Pewarna

Perlu dipilih pewarna yang larut air. Namun, beberapa pewarna berubah warna sesuai variasi pH, untuk itu perlu dipertimbangkan sebelum pemilihan pewarna.

h. Surfaktan

Surfaktan biasanya digunakan untuk meningkatkan pembasahan dan disolusi obat yang kelarutannya terbatas dalam air. Perlu diperhatikan munculnya busa pada saat penambahan surfaktan.

Berikut adalah beberapa contoh formula tablet effervescent.

Tabel 7.3 Contoh komposisi tablet effervescent (sumber: Swabrick, J (ed), 2007)

	Produk A		Produk B		Produk C	
	Komponen	mg	Komponen	mg	Komponen	mg
Obat	Asam askorbat	1000	Asam asetil salisilat	500	Parasetamol	500
Eksipien	Asam sitrat anhidrat	700	Kafein	50	Asam sitrat anhidrat	1200
	Na bikarbonat	490	Asam sitrat anhidrat	500	Na bikarbonat	1550
	PEG 6000	45	Na bikarbonat	1250	Povidon	25
	Sorbitol	25	Na dokusat	0,85	Na siklamat	45
	Na sakarin	12	Na benzoat	0.15	Na sakarin	5
	Na riboflavin fosfat (pewarna)	1			Perasa lemon	25
	Perasa jeruk	2			Mg stearat	1,4

4. Pertimbangan dalam Formulasi

Zat khasiat dapat berupa serbuk aspirin, kodein, asetilsalisilat dan lain-lain yang mempunyai kelarutan cukup baik di dalam air

dingin ataupun air hangat. Kadangkala proses kelarutan zat khasiat membutuhkan adanya *solubilizer* yang dapat membantu memperbesar kelarutan zat khasiat tersebut misalnya asam asetilsalisilat dengan adanya asam sitrat kelarutannya semakin besar di dalam air.

Bahan pengisi lebih disarankan untuk memakai yang kelarutannya dalam air cukup besar seperti laktosa. Bahan pengisi seperti pati dan lain-lain tidak terlalu diperlukan oleh karena proses pembuatannya jarang sekali melibatkan bahan pengikat seperti pasta pati ataupun metil selulosa sehingga waktu hancur yang dimilikinya tidak terlalu panjang.

Bahan pengikat dibutuhkan dalam tablet effervescent untuk menghasilkan kekerasan tablet sesuai yang diinginkan. Bahan pengikat harus larut dalam air misalnya, dekstrosa, sorbitol, sitol dan laktosa. Pengikat harus digunakan sangat hati-hati karena dapat mendatangkan kelembaban ke dalam tablet sehingga meningkatkan waktu disintegrasi apabila digunakan dalam jumlah yang besar. Jumlah ideal dari bahan pengikat adalah salah satunya membuat tablet memiliki kekerasan yang cukup tetapi dapat terdisintegrasi dengan baik (semakin keras tablet semakin lama waktu disintegrasinya) dan cukup kering untuk menjadi stabil.

Lubrikan seperti magnesium stearat tidak digunakan karena tidak larut dalam air. Pada umumnya formulator menggunakan lubrikan yang larut air seperti natrium benzoat, PEG 4000 atau 6000 dan asam adipat. Ada cetakan tablet yang menggunakan penyemprotan lubrikan pada *punch* dengan demikian formula tidak membutuhkan lubrikan.

Tergantung dari produk, formulator dapat menggunakan pewarna (sintetik atau alami). Bahan pemanis yang sebaiknya digunakan adalah sakarin natrium yang larut dalam air di samping jumlah penggunaannya yang relatif kecil sekali dibandingkan dengan sukrosa juga rasanya yang jauh melebihi rasa manis sukrosa sendiri. Sakarin-Na tidak higroskopis dibandingkan dengan sukrosa yang higroskopis sehingga tidak menimbulkan kesulitan dalam pencetakannya. Bahan pemanis

lain adalah kalium asesulfamat, aspartam dan sarkalosa. Pemberi rasa (sintetik atau alami) digunakan untuk memperbaiki mutu produk atau untuk menutupi rasa dari zat aktif.

Bahan pengharum juga senantiasa terdapat dalam formula effervescent. Bahan pengharum juga sering digunakan bahan pengharum jeruk oleh karena erat kaitannya dengan rasa yang dapat juga disebabkan oleh asam sitrat.

5. Metode pembuatan granul effervescent.

Ada 3 metode pembuatan granul effervescent yaitu granulasi basah, granulasi kering dan peleburan. Metode peleburan merupakan metode yang lebih disukai meskipun 2 metode yang lain masih dapat digunakan.

Pada metode peleburan, serbuk dipanaskan dalam oven menggunakan sumber panas yang sesuai. Keuntungan khusus dari metode ini adalah penggunaan air kristal yang berasal dari asam sitrat. Hanya saja sebelum pencampuran serbuk, kristal asam sitrat diserbuk dan diayak dalam ayakan 60 mesh untuk menjamin keseragaman pencampuran kemudian dicampurkan ke dalam serbuk yang lain. Ayakan dan alat pencampur yang digunakan harus dibuat dari *stainless steel* atau bahan lain yang tahan terhadap asam. Pencampuran serbuk dilakukan secara cepat pada suasana lingkungan dengan kelembaban yang rendah untuk menghindari absorpsi lembab dari udara. Setelah pencampuran, campuran serbuk diletakkan pada wadah yang telah disiapkan pada oven yang sebelumnya telah dipanaskan pada suhu 93–104 °C.

Panas menyebabkan pelepasan air kristal dari asam sitrat. Pelepasan air kemudian melarutkan campuran serbuk dan menyebabkan reaksi kimia dimulai, sehingga melepaskan beberapa karbon dioksida. Akibatnya masa serbuk yang lembut menjadi bentuk bunga karang (spongi). Masa kemudian diambil dari oven dan diayak untuk menghasilkan ukuran granul yang diharapkan. Apabila keseluruhan

masa telah melewati ayakan, granul secara cepat dikeringkan pada suhu tidak lebih 54° C dan secara cepat dimasukkan ke dalam wadah yang tertutup rapat.

Gambar berikut memperlihatkan proses pencetakan tablet effervescent.



Gambar 7.1 Proses pencetakan tablet effervescent

Granulasi basah dari effervencent dapat dilakukan dengan hati-hati penambahan 0,1 sampai 1 persen air untuk pemilihan konsentrasi pencampuran. Tahapan granulasi harus tepat waktu dan bahan dicampurkan terus menerus untuk mendistribusikan pelarut atau larutan bahan pengikat. Parameter operasional terus menerus dimonitoring dari alat khususnya alat pengering, yaitu variasi waktu pengeringan dan suhu dapat mempengaruhi produk akhir. Setelah pengeringan granul diayak dan dilakukan pencampuran akhir.

Fluid-bed dryers telah digunakan selama beberapa tahun untuk pembuatan granul effervescent. Dasarnya adalah air atau larutan pengikat dalam aliran udara panas dan kering disemprotkan ke dalam

campuran effervescent. Kelembaban dan suhu dari udara untuk menghentikan reaksi effervescent secara dini. Vakum granulator juga telah digunakan untuk pembuatan granul effervescent. Peralatan ini sangat mengontrol granulasi produk dan lingkungan yang bebas debu. Pada proses granulasi air atau larutan pengikat disemprotkan ke dalam campuran effervescent selama pencampuran. Pengeringan terjadi dengan menempatkan granul di bawah vakum dan pemanasannya melalui suatu *thermal jacket*.

Produk effervescent biasanya dicetak menjadi tablet dengan tekanan kompresi yang tinggi. Pengontrolan dilakukan dengan ketat dari suhu dan kelembaban pada keseluruhan area yaitu 65 sampai 75°F, dan kelembaban relatif 10 persen.

6. Bahan pengemas

Jenis pengemas yang paling banyak untuk produk effervescent adalah pembungkus foil dan *tube*. Gambar berikut memperlihatkan proses pengemasan tablet effervescent.



Gambar 7.2 Proses pengemasan tablet effervescent

Beberapa alasan terjadinya degradasi produk effervescent adalah:

- a. Bahan pengemas tidak mampu menghalangi kelembaban udara sehingga lembab dapat masuk ke dalam pengemas
- b. Segel/*seal* dari foil rusak. Ini dapat terjadi apabila ada debu dalam ruang pengemas atau apabila mesin tidak berfungsi baik selama pengemasan produk.
- c. Ada bahan-bahan dari formula yang tidak kompatibel dengan komponen-komponen effervescent yang dipilih.

Contoh formula tablet effervescent adalah sebagai berikut :

Zat khasiat	(aspirin, dll)
Bahan pengisi	(laktosa)
Bahan penghancur	(kombinasi asam sitrat dengan Natrium bikarbonat)
Bahan pengikat	(dekstrosa, sorbitol, sitol dan laktosa)
Bahan pelumasan	(PEG 4000, PEG 6000)
Bahan pemanis	(sakarina Na)
Bahan pengharum	(minyak jeruk, dll)
Solubilisator	(disesuaikan dengan zat khasiatnya)

C. TABLET BUKA ATAU SUB LINGUAL

Tablet ini pada umumnya mengandung zat khasiat yang akan mengalami peruraian, atau inaktivasi dalam saluran pencernaan akibat aksi dari enzim pencernaan ataupun akibat pengaruh keasaman lambung. Tablet ini biasanya mengandung zat khasiat seperti hormon steroid, gliseril trinitrat yang absorpsinya lebih cepat di dalam mukosa mulut sehingga ke dua tablet ini digunakan dengan jalan menyisipkannya di bawah lidah (sub lingual) atau diantara pipi dengan gusi (bukal)

Tablet ini didesain untuk hancur lama serta dengan kelarutan dan absorpsi yang cepat. Alasan penggunaan bentuk sediaan ini adalah pada obat-obat yang dirusak pada cairan saluran cerna, obat diabsorpsi

lama di saluran cerna dan untuk meningkatkan absorpsi obat misalnya pada nitrogliserin.

Bentuk tablet ini biasanya bulat telur atau pipih dengan ukurannya kecil untuk memudahkan pemakaiannya. Tablet bukal atau sub lingual didesain sedemikian rupa sehingga pembebasan zat khasiat berlangsung secara terkendali oleh karena absorpsi yang diharapkan dari zat khasiat yang dikandung ke dua tablet ini berlangsung secara lambat. Pada umumnya digunakan untuk pengobatan angina pectoris.

Bahan pengisi seperti halnya dalam formula tablet kunyah dipilih laktosa sebab dapat memberikan kemudahan dalam pencetakan di samping rasanya yang manis. Bahan penghancur baik penghancur dalam maupun penghancur luar untuk tablet ini tidak diperlukan karena ke dua tablet ini membutuhkan waktu hancur yang panjang, kecuali untuk tablet nitrogliserin dan manitol heksonitrat yang membutuhkan waktu hancur yang singkat yakni sekitar 2 menit setelah disisipkan di bawah lidah.

Tablet bukal maupun sublingual membutuhkan adanya bahan pemanis seperti manitol atau sukrosa di samping membutuhkan adanya bahan pengikat seperti halnya tablet kunyah. Bahan pelubrikan dipilih yang larut dalam air.

Ringkasan formula tablet bukal atau tablet sub lingual adalah sebagai berikut :

Zat khasiat	(hormon steroid, nitrogliserin)
Bahan pengisi	(laktosa)
Bahan pengikat	(metil selulosa, gelatin)
Bahan pelubrikan	(talkum)
Bahan pemanis	(manitol, sukrosa)

D. LOZENGES (TABLET HISAP)

Pada umumnya tablet hisap mengandung zat khasiat seperti lokal anestesi, antiseptik, antibiotika, antasida atau kombinasi dari zat khasiat di atas, dipergunakan untuk pengobatan lokal dimulut. Zat khasiat yang sering terdapat dalam formula tablet hisap ini adalah sinkokaina, benzokain atau mentol, penisilin, thyrotrisin dan garam ammonium kuarternar.

Bahan pengisi seperti halnya tablet-tablet sebelumnya selalu dipilih laktosa. Bahan pengikat yang digunakan dalam formula tablet hisap adalah gelatin atau tragakan untuk menghasilkan efek demulsen yang menyenangkan di mulut. Oleh karena waktu hancur yang diharapkan dari tablet hisap dapat berlangsung lama maka bahan penghancur dalam formula tablet hisap tidak dibutuhkan. Bahan lubrikan sebaiknya dipilih yang tidak larut dalam air untuk membantu memperpanjang waktu hancur tablet. Bahan pemanis yang disarankan adalah sukrosa dan manitol Bentuk tablet hisap akan lebih menyenangkan apabila sisi-sisi tablet tersebut tidak tajam dan dibuat sepipih mungkin.

Ringkasan formula tablet hisap adalah sebagai berikut :

Zat khasiat	(anestesi lokal, antibiotika ,antiseptika)
Bahan pengisi	(laktosa)
Bahan pengikat	(tragakan, gelatin)
Bahan lubrikan	(talkum)
Bahan pemanis	(manitol, sukrosa)

Soal Latihan

1. Tuliskan persyaratan obat yang dibuat menjadi tablet kunyah beserta desain formulanya.
2. Uraikan faktor kritis dalam formulasi tablet effervescent
3. Buatlah rancangan formula serta proses manufaktur tablet hisap,

BAB 8 TABLET SALUT

Capaian Pembelajaran

Mahasiswa memahami dan mampu menjelaskan tentang:

1. Konsep formulasi dan proses pembuatan tablet salut yang meliputi salut gula dan lapis tipis
2. Permasalahan dan teknik untuk mengatasinya.

A. Pendahuluan

Tablet merupakan bentuk sediaan yang paling populer apabila diberikan pada pasien, proporsi yang lebih besar dari tablet yang dihasilkan adalah film coating atau salut lapis tipis. Dengan kesadaran keinginan untuk sehat, kemanan dan permasalahan lingkungan, film coating meruakan proses yang secara rutin digunakan dalam penyiapan sediaan farmasi padat (*solid dosage form*). Kesuksesan dalam proses penyalutan (*coating*) tablet ditentukan oleh 3 faktor yaitu : formulasi dari sitem penyalutan, proses penyalutan dan tablet inti.

Bahan yang digunakan untuk penyalutan sebagian besar dapat terdiri dari sukrosa (lapisan gula), polimer pembentuk film yang larut dalam air (lapisan film) atau zat yang larut dalam usus namun tidak hancur pada lambung (lapisan enterik). Jenis lapisan ini semua dapat diaplikasikan pada proses menggunakan panci atau fluid-bed; teknik penyalutan kompresi cocok untuk salut gula dan enterik, namun tidak untuk salut film.

1. Kegunaan tablet salut.

Penggunaan dari penyalutan tablet, yang merupakan tahapan tambahan dalam proses manufaktur, meningkatkan biaya produk. Oleh sebab itu, keputusan dalam penyalutan tablet biasanya berdasarkan pada satu atau lebih tujuan sebagai berikut :

- a. Untuk menutupi rasa, bau, warna dari obat.
- b. Untuk menyediakan perlindungan fisik dan kimia dari obat.
- c. Untuk mengontrol pelepasan obat dari tablet.
- d. Untuk melindungi obat dari lingkungan asam di lambung dengan suatu penyalutan enterik yang tahan terhadap asam.
- e. Untuk memasukkan obat lain atau formula tambahan dalam penyalutan untuk menghindari inkompatibilitas kimia atau untuk menyediakan rangkaian pelepasan obat.
- f. Untuk memperbaiki tampilan farmasetik dengan menggunakan warna khusus dan mencolok.

2. Jenis penyalutan yang digunakan pada industri farmasi

Berikut adalah berbagai jenis penyalutan yang lazim dilakukan di Industri Farmasi:

- a. Penyalutan dengan lapisan gula (*sugar coating*)
- b. Penyalutan lapisan tipis menggunakan polimer baik untuk tujuan enterik atau non enterik (*film coating*)
- c. Penyalutan secara kompresi (*compression coating*)
Metode ini jarang digunakan untuk produk baru. Peralatan kompresi sangat kompleks dan membutuhkan *skill* untuk *set up* dalam upaya menghasilkan produk dengan kualitas tinggi.
- d. Enkapsulasi
Metode ini menggunakan kapsul keras dan lunak. Mikro enkapsulasi dapat digunakan sebagai prosedur penyalutan.

Secara umum tablet salut gula kelihatan halus, bundar pada pinggirannya dan permukaan yang mengkilap. Sedangkan untuk tablet salut lapis tipis bentuk tablet intinya masih jelas kelihatan. Bentuk tablet tersebut dapat dilihat pada gambar berikut.



A



B

Gambar 8.1 Bentuk tablet salut gula (A) dan salut lapis tipis (B)

B. Penyalutan Gula (*Sugar Coating*)

Proses farmasetik dari penyalutan gula masih digunakan secara luas dalam teknologi praktis. Berbeda dengan penyalutan lapis tipis, penyalutan gula masih menggunakan proses beberapa tahap (multiprocess step). Proses penyalutan gula lebih butuh pekerjaan yang intensif daripada penyalutan lapis tipis dan prosesnya memerlukan operator yang memiliki keahlian lebih.

Dalam peralatan penyalutan gula yang cocok, tablet inti dikerjakan secara berurutan dengan larutan sukrosa, yang mana tergantung pada tahapan penyalutan dapat tercapai yang memungkinkan mengandung bahan fungsional lainnya seperti pengisi, pewarna dan lain sebagainya. Bahan penyalut dibentuk oleh adanya pemindahan medium penyalut dari satu tablet ke yang lainnya. Biasanya suatu aplikasi cairan tunggal akan dibuat yang akan dapat disebarakan ke seluruh tablet menggunakan kemampuan pencampuran dari peralatan tertentu. Pada kondisi ini, pengeringan biasanya dalam bentuk udara panas akan digunakan untuk proses pengeringan. Seluruh siklus kemudian akan berturut-turut diulang. Dalam hal ini, penyalutan gula berbeda dengan penyalutan lapis tipis yang mana dalam proses ini masing-masing tablet melewati suatu zona aplikasi yang dilakukan dengan cepat dan pengeringan terus menerus.

Secara umum keuntungan dari penyalutan gula adalah sebagai berikut:

- a. Menggunakan bahan baku yang murah dan mudah didapatkan.
- b. Konstituen bahan baku secara luas diterima dan tidak bermasalah dalam peraturan perundang-undangan.
- c. Tidak ada peralatan yang rumit atau servis yang dibutuhkan.
- d. Proses ini mampu dikendalikan dan dokumentasikan untuk memenuhi standar CPOB yang modern.
- e. Peralatan yang sederhana dan bahan baku tersedia dengan cepat membuat penyalutan gula merupakan suatu metode penyalutan pada negara berkembang.
- f. Proses penyalutan gula umumnya tidak sama kritisnya dengan penyalutan lapis tipis; prosedur pemulihan kembali masih dapat dilakukan.
- g. Untuk iklim dengan tingkat kelembaban yang tinggi, proses penyalutan gula umumnya memiliki keuntungan lebih stabil dibandingkan dengan penyalutan lapis tipis
- h. Hasilnya lebih menarik dan lebih disenangi oleh konsumen
- i. Tablet inti secara umumnya lebih lembut dibandingkan dengan yang diharapkan pada penyalutan lapis tipis terutama untuk lapisan penyalutan yang berair.

Sedangkan secara khusus proses penyalutan gula memberikan keuntungan sebagai berikut :

- a. Melindungi dari oksigen yang ada pada atmosfer.
- b. Melindungi dari lembab
- c. Menutupi bau yang tidak enak
- d. Menutupi dari rasa yang tidak enak
- e. Meningkatkan penampilan

Sedangkan kerugian dari proses penyalutan gula adalah :

- a. Dibutuhkan waktu yang lama dalam proses pembuatan
- b. Meningkatkan ukuran dan bobot tablet

Proses salut gula disebut juga dengan proses *multistage* karena melibatkan 6 proses yang terpisah yaitu :

1. Sealing (waterproofing)

Proses ini bertujuan untuk melindungi tablet inti terhadap kemungkinan penetrasi kelembaban (uap air) selama proses penyalutan. Proses ini menggunakan satu atau lebih lapisan bahan polimer yang tidak dapat ditembus oleh air (impermeable) dalam bentuk semprotan menggunakan pelarut organik seperti shellac, selulosa asetat ftalat dan polivinil asetat ftalat atau polimer sintetis, seperti selulosa asetat flalat (CAP) yang akan melindungi tablet inti dari lembab dan meningkatkan waktu paro eliminasinya. Shellac merupakan penutup yang efektif, tapi waktu disintegrasi dan waktu larut tablet cenderung bertambah bila tablet menua karena polimerisasi shellac. Zein, suatu derivat protein jagung yang larut dalam alkohol juga digunakan sebagai zat penutup. Bahan-bahan ini dilarutkan dalam pelarut organik dengan konsentrasi 15 – 30 %.

Lapisan gula adalah formulasi berair yang memungkinkan air menembus langsung ke inti tablet dan berpotensi mempengaruhi stabilitas produk dan mungkin menyebabkan disintegrasi tablet prematur.

2. Pelapisan dasar (subcoating)

Pelapisan dasar digunakan untuk membulatkan tepi tablet dan meningkatkan ukuran tablet. Penyalutan gula dapat meningkatkan berat tablet 50 – 100 %. Formulasi subcoating mengandung bahan pengisi dengan konsentrasi tinggi seperti; talkum, kalsium karbonat, kalsium sulfat, kaolin dan titanium dioksida. Selain bahan pengisi juga

ada bahan pembentuk lapis tipis seperti akasia, gelatin, turunan selulosa yang berfungsi untuk meningkatkan kekuatan struktur penyalut.

Lapisan dasar dipakai berturut-turut dengan cara yang sama sampai tepi tablet tertutup dan hilang, ketebalan yang diinginkan tercapai. Untuk proses penyemprotan, suatu suspensi pelapis dasar yang mengandung pengikat dan bubuk yang tidak dapat larut disemprotkan secara berselang waktu ke tumpukan tablet

Ada 2 pendekatan utama dalam proses subcoating yaitu:

a. Teknik laminasi

Proses laminasi merupakan penambahan larutan bahan pengikat dan serbuk bergantian. Prinsip dari proses ini adalah sejumlah volume larutan pengikat digunakan untuk melapisi inti dalam panci penyalut. Setelah menyebar, serbuk ditaburkan ke dalam panci sampai merata dan selanjutnya dilakukan pengeringan. Proses pengeringan udara perlu dikontrol dengan hati-hati agar tidak terjadi penguapan air yang terlalu cepat. Tujuannya membuat lapisan yang halus sehingga mengurangi waktu penghalusan pada tahap akhir penyalutan. Pengeringan yang cepat akan menghasilkan permukaan yang tidak rata. Tingkat penguapan yang terlalu rendah dengan waktu proses yang panjang dapat menimbulkan tablet inti melengket sesamanya. Berikut adalah contoh formula yang digunakan dalam proses laminasi pada proses subcoating.

Tabel 8.1 Formulasi yang digunakan pada proses lamination subcoating (sumber: Cole, 2002)

Fungsi	Bahan	Jumlah	
Larutan pengikat (%w/w)	Gelatin	3,3	8,0
	Gum akasia	8,7	8,0
	Sukrosa	55,3	45,0
	Air suling	32,7	41,0
Serbuk (%w/w)	Kalsium karbonat	40,0	-
	Titanium dioksida	5,0	1,0
	Talkum	25,0	61,0
	Sukrosa (diserbuk)	28,0	38,0
	Gum akasia	2,0	-

b. Formulasi suspensi *subcoating*

Suspensi hasil proses subcoating dihasilkan dari kombinasi formulasi pengikat dan serbuk yang digunakan dalam teknik laminasi tradisional. Teknik ini mengurangi kompleksitas proses. Berikut adalah contoh formula suspensi pada proses subcoating.

Tabel 8.2 Formulasi suspensi subcoating (sumber: Cole, 2002)

Fungsi	Bahan	Jumlah	
Komponen suspensi (%w/w)	Sukrosa	40,0	58,25
	Kalsium karbonat	20,0	18,45
	Talkum	12,0	-
	Titanium dioksida	1,0	1,0
	Gum akasia	2,0	-
	Gelatin	-	0,01
	Air suling	25,0	22,29

3. Penghalusan (*smoothing*)

Tujuan tahap ini adalah untuk menutupi dan mengisi cacat pada permukaan tablet yang disebabkan oleh tahap pelapisan dasar. Untuk memproduksi produk salut gula berkualitas tinggi, sangat penting diperhatikan kehalusan permukaan lapisan dan bebas dari penyimpangan sebelum pemberian pelapis warna. Smoothing biasanya dicapai dengan penggunaan sirup sukrosa 70%, yang sering mengandung titanium dioksida sebagai bahan tak tembus cahaya (opacifier) atau pemutih.

4. Pewarnaan

Pewarnaan adalah langkah terpenting dalam proses salut gula karena memiliki dampak visual langsung. Penggunaan pewarna yang tepat, yaitu: (1) terlarut (larut dalam air) atau (2) terdispersi (pigmen yang tidak larut dalam air) pada sirup pelapis, memungkinkan tercapainya warna yang diinginkan. Pewarna encer dapat ditambahkan pada tahap ini, untuk memberikan warna dasar yang mempermudah keseragaman pewarnaan pada tahap-tahap selanjutnya. Umumnya pewarna tidak ditambahkan sampai tablet cukup halus. Pemakaian pewarna yang terlalu dini ke tablet yang kasar akan menghasilkan penampilan tablet yang berbintik-bintik pada pelapisan akhir. Pada tahap akhir dapat dipakai sedikit sirup pelapis yang jernih.

5. Pengkilapan (*polishing*)

Karena tablet yang baru disalut terlihat kusam, perlu untuk memolesnya untuk mencapai permukaan yang halus dari tablet salut gula. Sistem pengkilapan meliputi: (1) Larutan lilin dengan pelarut organik (lilin lebah, lilin carnauba); (2) lilin dalam pelarut alkohol; (3) campuran serbuk halus lilin kering; dan (4) larutan alkohol berbagai macam *shellac*.

6. Printing

Proses ini merupakan pemberian tinta branding farmasi ke permukaan tablet yang disalut.

Ada 3 proses yang dilakukan dalam proses salut gula yaitu:

1. Penggunaan volume cairan penyalut yang mencukupi untuk melapisi tablet
2. Distribusi cairan penyalut melintasi permukaan masing-masing tablet
3. Pengeringan cairan penyalut pada saat tercapainya distribusi yang merata.

Di masa lalu, cairan penyalut gula diaplikasikan secara manual, sekarang teknik penyalutan menggunakan teknik penyemprotan. Faktor-faktor yang mempengaruhi keseragaman lapisan dalam proses pelapisan gula adalah:

1. Bahan pelapis tetap cair sampai menyebar ke permukaan setiap tablet dalam batch
2. Menggunakan cairan penyalut yang mencukupi untuk menjamin setiap tablet dalam batch dapat terbasahi
3. Panci penyalut menunjukkan karakteristik penyalutan yang baik, sehingga menghindari daerah yang tidak terjangkau dalam proses penyalutan.

Permasalahan yang muncul pada salut gula

1. Masalah pada ketahanan tablet inti
Tablet yang pecah tidak hanya menjadi masalah karena tablet yang rusak tidak akan laku, akan tetapi bagian pecahan bisa menempel ke permukaan tablet yang tidak rusak.
2. Permasalahan kualitas pada produk akhir
 - a. *Chipping* (sumbing)
Lapisan penyalut yang sumbing (*chipping*) disebabkan oleh kerapuhan yang meningkat dengan penggunaan pengisi

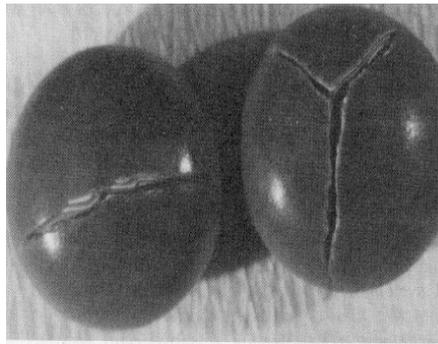
dan pigmen yang tidak larut secara berlebihan atau jumlah polimer yang rendah dan penambahan polimer yang sedikit.



Gambar 8.2 Sumbing pada tablet salut gula (sumber: <http://slideplayer.com/slide/1429956>)

b. *Cracking* (retak)

Lapisan penyalut yang retak (*cracking*) disebabkan oleh ekspansi dihasilkan dari penyerapan lembab atau disebabkan oleh relaksasi ketegangan dari tablet inti setelah kompaksi.



Gambar 8.3 Retak pada tablet salut gula (sumber: Vecchio, slide persentasi)

c. Penyalut yang tidak kering

Penyalut yang tidak kering disebabkan oleh ketidakmampuan untuk mengering apabila kadar gula lebih dari 5 %.

d. Lengket atau menjadi berganda (*twinning or build of multiple*)

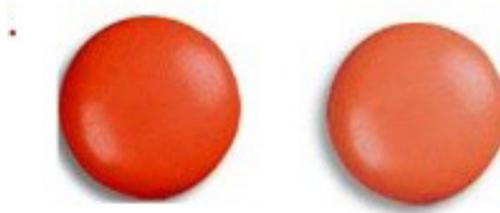
Formulasi salut gula sifat dasarnya sangat lengket, terutama saat mulai mengering, sehingga tablet yang berdekatan

akan lengket sesamanya. Tablet berhimpitan membentuk lapisan berganda akan menjadi masalah saat tablet yang disalut memiliki permukaan datar yang bisa dengan mudah bersentuhan satu sama lain. Permasalahan lainnya pada tablet dosis tinggi berbentuk kapsul yang memiliki dinding pinggir tablet yang luas. Pemilihan yang tepat dari desain punch secara efektif dapat meminimalkan masalah ini.



Gambar 8.4 Lengket dan membentuk lapis ganda pada tablet salut gula
(sumber: <https://www.slideshare.net/shafiqueaci/presentation-for-coating>)

- e. Distribusi warna yang tidak merata
Warna tidak merata disebabkan oleh distribusi yang tidak baik dari cairan penyalut, migrasi warna, pengeringan berlebihan saat proses warna. Selama proses penyalutan bias jadi disebabkan oleh pencampuran yang tidak mencukupi, pola penyemprotan yang tidak merata, penyalut yang tidak mencukupi dan tidak meratanya lapisan sub coating.



Gambar 8.5 Distribusi warna yang tidak merata pada tablet salut gula
(sumber: https://www.slideshare.net/suraj_mindgamer/tablet-defects)

- f. Berkabut (*blooming*) dan berkeringat (*sweating*)
Sisa lembab pada tahap akhir pembuatan tablet salut gula seringkali menjadi masalah selama periode waktu tertentu, kelembaban ini dapat menyebar dan mempengaruhi kualitas produk. Pada tingkat kelembaban sedang menyebabkan pengkilapan produk tampak berkabut, fenomena yang sering disebut *blooming*. Pada tingkat kelembaban yang lebih tinggi, kelembaban mungkin tampak seperti butiran keringat pada permukaan tablet, sebuah fenomena yang sering disebut berkeringat (*sweating*).

C. Penyalutan Lapis Tipis

Penyalutan lapis tipis merupakan pendekatan modern untuk penyalutan tablet, kapsul atau pellet dengan melapisi tablet dengan lapisan tipis dari material polimer. Deskripsi dari tablet adalah masih dapat dengan jelas kelihatan tablet intinya. Proses dari penyalutan lapis tipis ini adalah satu tahap (*single stage process*), yang mana memerlukan penyemprotan (*spraying*) suatu larutan penyalut yang terdiri dari sebagai berikut :

1. Polimer
2. Pelarut
3. Plasticizer
4. Pewarna

Larutan disemprotkan kedalam alat penyalutan yang berisi tablet yang diputar yang diikuti dengan proses pengeringan, yang bertujuan untuk menghilangkan pelarut dari material lapisan tipis penyalut yang ada disekitar masing-masing tablet. Secara umum tablet salut lapis tipis memberikan keuntungan dibandingkan dengan tablet salut gula adalah menghasilkan tablet dengan satu tahapan proses sehingga memberikan waktu yang lebih pendek. Proses memungkinkan lapisan fungsional dimasukkan kedalam bentuk sediaan. Sedangkan keterbatasannya adalah ada implikasi lingkungan dan keamanan dari penggunaan pelarut organik dan juga biaya yang lebih mahal dari pelarut organik tersebut.

1. Keuntungan penyalutan lapis tipis

- a. Menghemat waktu
- b. Menghemat bahan
- c. Menghemat tenaga kerja (*man – hours*)
- d. Mengurangi biaya transpor, karena bobot lebih ringan
- e. Tidak diperlukan salut segel (*sealing coats*) karena bersifat menolak air
- f. Nama dan garis tablet inti masih terlihat
- g. Dapat digunakan alat penyalut standar, sehingga tidak dibutuhkan peralatan baru
- h. Elegansi penampilan tanpa peningkatan berarti volume berat
- i. Karena ukuran tidak banyak berubah, kemudahan ditelan hampir sama dengan tablet inti
- j. Licin seperti tablet salut gula
- k. Dapat memberikan bermacam perlindungan
- l. Hasil penyalutan cukup keras dan tahan terhadap pengaruh transportasi (transit)
- m. Stabil terhadap cahaya, udara, panas dan uap
- n. Lapisan penyalut tidak larut air, tidak toksik dan tidak tersatukan (inkompatibilitas) relatif kecil

- o. Lapis penyalut tidak berbau dan tidak berasa
- p. Teknik penyalutan lapis tipis mudah dilakukan
- q. Tidak menghasilkan debu selama penyalutan
- r. Waktu hancur tablet relatif tidak meningkat karena disalut lapis tipis
- s. Dibutuhkan alat yang lebih sedikit dibandingkan dengan peralatan untuk salut gula
- t. Tempat penyimpanan (penampungan) digunakan lebih efisien
- u. Tempat yang dibutuhkan untuk pengemasan berkurang

2. Kerugian penyalutan lapis tipis

- a. Zat yang terdapat dalam tablet inti, dapat mengabsorpsi pelarut penyalut, sehingga tablet inti berubah dan melunak atau bahkan sampai hancur karena terjadinya ekspansi
- b. Jika obat berasa pahit, dan larut dalam penyalut dan berpenetrasi melewati lapis tipis penyalut, rasa pahit akan segera terasa saat tablet akan ditelan
- c. Pelarut atau konstituen lain dari formulasi larutan penyalut kemungkinan tidak tersatukan dengan bahan. Dalam hal ini tablet tidak boleh disalut dengan polimer yang akan digunakan.
- d. Jika bekerja dengan skala batch yang besar, cara penuangan lapisan penyalut kepada massa tablet inti yang disalut akan menimbulkan bermacam resiko, oleh sebab itu proses penyalutan ini sebaiknya menggunakan alat penyemprot (*sprayer*)

3. Komponen larutan penyalut

a. Polimer

Polimer berfungsi memberikan struktur utama, dan sifat kimia dan fisik dasar penyalutan. Contoh: Eterselulosa (HPMC, Etil selulosa, CAP),

Vinil Polimer (PVAP, PVP) dan asam metakrilat Co-polimer. Sifat-sifat yang harus dimiliki polimer adalah; (1) Secara fisiologis kompatibel; (2) Membentuk lapisan tipis yang lengket dengan kualitas yang seragam; dan (3) Larutan polimer jangan terlalu kental.

b. Zat pemlastis (*Plastisizer*)

Plastisizer berfungsi untuk mengubah sifat dasar polimer. *Plastisizer* mempunyai afinitas yang tinggi untuk polimer; interaksinya mengurangi ikatan antara molekul polimer yang berdekatan. Beberapa bahan yang sering digunakan sebagai *plastisizer* adalah: PEG, propilen glikol, triasetin, gliserol. Sifat yang dimiliki oleh *plastisizer* adalah: (1) Membantu meningkatkan elastisitas dari lapisan tipis dan mengurangi lengket; dan (2) *Plastisizer* lipofilik hanya digunakan sedikit karena film akan menjadi terlalu lemah dan menolak air.

c. Surfaktan

Surfaktan berfungsi untuk meningkatkan proses pembasahan dan sifat penyebaran, misalnya Tween dan alkohol lemah tersulfonasi.

d. Zat warna

Zat warna berfungsi untuk meningkatkan penampilan produk dengan menutupi penampilan substrat, memberikan identifikasi produk (warna), melindungi formula inti dari cahaya dan lembab. Sifat-sifat yang dimiliki oleh pewarna adalah: (1) Hanya boleh digunakan zat warna yang diizinkan untuk obat secara oral; (2) Misalnya zat warna larut air (kadang-kadang berfungsi sebagai pigmen dalam pelarut *lake*); dan (3) Kelebihan pigmen akan mengurangi keindahan penampilan lapisan tipis penyalut

e. Pigmen putih

Pigmen putih berfungsi menghasilkan opasitas dan penampilan yang menarik, misalnya titanium dioksida

f. Pemanis dan aroma

Pemanis dan aroma berfungsi untuk meningkatkan rasa dan bau, misalnya, sukralit, sakharin, siklamat, vanilla dan sebagainya

g. Pelarut

Pelarut berfungsi memberikan medium cairan untuk formula salut yang memungkinkan pemompaan dan penyemprotan serta meningkatkan pengeringan dan pembentukan film. Pelarut yang sering digunakan adalah campuran alkohol dengan metilen klorida atau dengan air. Karena pertimbangan keamanan, biaya dan polusi lingkungan, air merupakan pelarut yang paling sering digunakan untuk film coating. Sifat yang dimiliki oleh pelarut adalah: (1) Pelarut bukan air harus mudah menguap; (2) Tidak boleh menggunakan pelarut yang akan menyebabkan ketidakteraturan lapisan tipis penyalut; (3) Air merupakan pilihan utama karena tidak membahayakan lingkungan; dan (4) Pelarut air dan non air merupakan pembawa untuk dasar film.

h. Bahan pengkilap

Bahan pengkilap menyebabkan hasil penyalutan berkilap, misalnya, sera, setil alkohol dan lemak-lemak padat

4. Material polimer untuk penyalutan

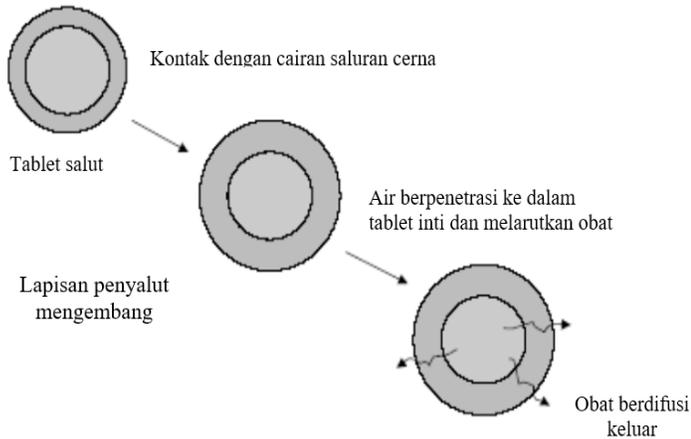
Secara umum material polimer yang digunakan untuk penyalutan dikategorikan atas 2 yaitu material polimer non enterik dan material polimer enterik. Kedua jenis ini memiliki fungsi yang berbeda.

a. Material polimer non enterik

Fungsi dari material ini adalah untuk memperlama pelepasan (slowing drug release) dari obat. Proses ini terjadi dengan mekanisme sebagai berikut: (1) Polimer mengembang dan membentuk suatu membran semi permeabel; (2) Obat berdifusi secara lambat melalui lapisan penyalut; dan (3) Tebal dan tipisnya lapisan penyalut merupakan faktor kritis. Semakin tipis lapisannya maka pelepasan obat semakin cepat dan sebaliknya semakin tebal lapisan maka obat akan semakin lama untuk dilepaskan. Contoh dari material polimer ini adalah: (1) Etil selulosa; (2) Hidroksipropil Matilselulosa; dan (3) Eudragit® RS 30 D

Berikut adalah mekanisme pelepasan obat dari sistem penyalutan non enterik: (1) Lapisan penyalut akan mengembang pada saat

kontak dengan cairan saluran cerna (air); (2) Cairan saluran cerna (air) berpenetrasi melalui lapisan penyalut masuk kedalam tablet inti; (3) Obat larut dalam cairan saluran cerna (air); (4) Obat berdifusi keluar melewati lapisan penyalut; dan (5) Tebal dan tipisnya lapisan penyalut merupakan faktor kritis, semakin tebal lapisan penyalut maka semakin lama obat terlepas dari sediaan. Mekanisme pelepasan obat dari material polimer tablet salut non enterik adalah sebagai berikut :

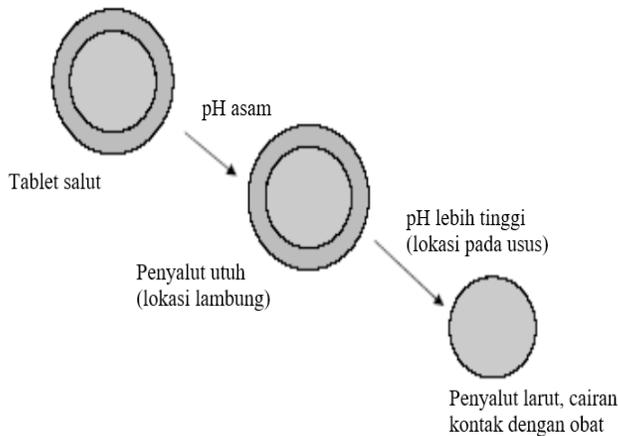


Gambar 8.6 Mekanisme pelepasan obat dari material polimer penyalutan non enterik.

b. Material polimer enterik

Fungsi dari material polimer enterik yang terdapat pada lapisan penyalut ini adalah untuk menunda pelepasan obat karena target pelepasan obat tersebut adalah pada usus atau kolon. Material polimer yang ada pada lapisan penyalut akan terlepas tergantung dari kemampuan ionisasi dari gugus fungsional, yang meliputi: (1) Kelarutan material polimer tergantung dari pH; dan (2) Material polimer tidak larut pada pH rendah, tetapi akan larut pada pH yang lebih tinggi. Contoh dari material polimer ini adalah: selulosa asetat ftalat (CAP) dan polivinil asetat ftalat (PVAP)

Berikut adalah mekanisme pelepasan obat dari material polimer dari tablet salut enterik.



Gambar 8.7 Mekanisme pelepasan obat dari material polimer tablet salut enterik

Proses penyalutan enterik dilakukan dengan berbagai alasan yaitu :

- Obat yang dimungkinkan mengalami peruraian (degradasi) pada pH asam
- Obat yang dimungkinkan mengalami peruraian (degradasi) yang diakibatkan enzim yang ada pada lambung
- Obat yang dimungkinkan dapat menimbulkan iritasi pada mukosa lambung

Berikut adalah gambar granul yang disalut enterik.



Gambar 8.8 Contoh granul yang dilakukan salut enterik (sumber: www.dexilant.com)

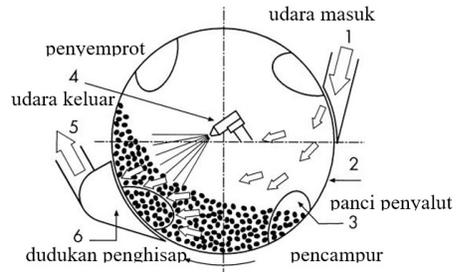
5. Proses Penyalutan

Tahapan yang dilakukan dalam pembuatan film coating adalah sebagai berikut :

- a. Penyiapan formulasi film coating
- b. Penempatan tablet inti dalam alat coating berikut dilakukan pemanasan awal untuk mempercepat penguapan pelarut
- c. Penyemprotan material polimer dengan teknik spray atomization
- d. Pemeliharaan produk yang disalut dengan pengeringan sehingga terjadi penyatuan penyalut secara bertahap

Gambar peralatan yang digunakan dalam proses penyalutan tablet adalah sebagai berikut:

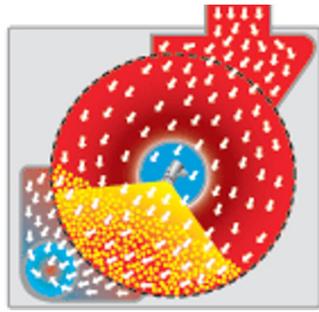
- a. Panci penyalut biasa (*conventional coating pans*), digunakan untuk proses tablet salut gula dan lapis tipis. Alat ini dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 8.9 Proses penyalutan menggunakan conventional coating pans

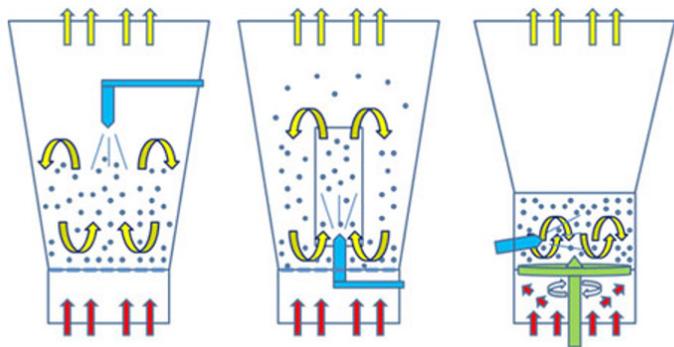
(sumber: <https://www.slideshare.net/ceutics1315/tabletcoating>)

- b. Panci penyalut yang berlobang (*perforated coating pans*), digunakan untuk penyalutan lapis tipis dan penyalutan kapsul



Gambar 8.10 Proses penyalutan menggunakan perforated coating pans
(sumber: <https://www.freund-vector.com/technology/coating-pan>)

- c. *Fluidized bed coating*, digunakan untuk penyalutan lapis tipis pellet dan granul. Proses ini dapat dilihat pada gambar berikut.



Penyemprotan dari atas Penyemprotan dari bawah Penyemprotan arah tangensial

Gambar 8.11 Proses penyalutan dengan *fluid bed coating* (sumber: <https://www.colorcon.com/products/formulation/process/fluid-bed-coating>)

Secara umum penyalutan lapis tipis lebih disenangi dibandingkan dengan penyalutan gula dengan alasan sebagaimana tabel 8.3.

Tabel 8.3 Perbedaan antara tablet salut lapis tipis dan salut gula

	Salut lapis tipis (<i>film coating</i>)	Salut gula (<i>sugar coating</i>)
Penampilan tablet	<ul style="list-style-type: none"> a. Mempertahankan bentuk inti tablet b. Hanya sedikit meningkatkan bobot tablet sekitar 2 – 3% akibat penyalutan c. Dimungkinkan adanya logo 	<ul style="list-style-type: none"> a. Bulat dan mengkilap b. Bobot tablet naik lebih tinggi 30 – 50 % yang disebabkan material penyalut. c. Dimungkinkan adanya logo
Proses	<ul style="list-style-type: none"> a. Dapat diotomatisasi, misalnya Accela Cota b. Mudah dilakukan training terhadap operator c. Proses dilakukan satu tahap d. Mudah diadaptasi untuk mengontrol pelepasan yang memungkinkan untuk penyalutan fungsional 	<ul style="list-style-type: none"> a. Sulit untuk diotomatisasi dikarenakan mesin penyalut tradisional b. Dibutuhkan training khusus untuk operator mesin c. Prosesnya beberapa tahap (<i>multistage process</i>) d. Tidak dapat digunakan untuk mengontrol kecepatan pelepasan selain dari penyalutan enterik

6. Faktor-faktor yang Mempengaruhi Kualitas Salut Lapis Tipis (*Film Coating*)

Untuk memahami faktor-faktor yang mempengaruhi kualitas (visual dan fungsional) produk akhir penyalutan dibutuhkan untuk menjelaskan faktor-faktor yang berpengaruh yang meliputi:

- a. Interaksi antara bahan inti (substrat) dan lapisan yang diaplikasikan
- b. Proses pengeringan
- c. Keseragaman distribusi lapisan

Faktor-faktor yang mempengaruhi interaksi antara substrat dan lapisan adalah:

a. Tablet inti

Bahan berpengaruh pada pembasahan oleh cairan penyalut

dan adhesi dari film yang kering. Porositas berpengaruh pada adhesi film kering sedangkan permukaan yang kasar berpengaruh pada pembasahan cairan penyalut, penyebaran cairan penyalut melintasi permukaan dan kekasaran lapisan.

b. Cairan penyalut

Bahan padatan berpengaruh pada kekasaran lapisan kering dan viskositas cairan penyalut. Viskositas berpengaruh pada penyebaran cairan penyalut pada permukaan substrat dan penggabungan tetesan cairan penyalut menjadi film kontinu. Tegangan permukaan berpengaruh pada pembasahan permukaan substrat oleh cairan penyalut, penyebaran cairan penyalut pada permukaan substrat dan penggabungan tetesan cairan penyalut menjadi film kontinu.

c. Proses pengeringan

Tingkat pengeringan berpengaruh pada kemampuan cairan penyalut pada saat kontak dengan permukaan substrat dan struktur penyalut kering. Panas berpengaruh pada peningkatan tegangan internal dalam film (mempengaruhi adhesi dan kohesi) dan sifat mekanis penyalut (berpengaruh pada kerusakan penyalut).

Faktor-faktor yang mempengaruhi proses pengeringan adalah:

a. Peralatan semprot

Desain mulut penyemprot (nozle) berpengaruh pada kehalusan pengabutan cairan penyalut dan kecepatan penguapan pelarut. Jumlah penyemprot yang digunakan berpengaruh pada keseragaman distribusi cairan penyalut dan menghindari pembasahan berlebihan yang terlokalisasi.

b. Kondisi pengeringan

Aliran udara, suhu dan kelembaban berpengaruh pada kecepatan pelarut hilang dari cairan penyalut dan suhu produk.

c. Kecepatan penyemprotan

Desain nozel, jumlah penyemprot dan sistem pemompaan berpengaruh pada kecepatan pelarut hilang dari cairan penyalut dan suhu produk.

- d. Kandungan padat cairan penyalut
Konsentrasi cairan penyalut berpengaruh pada kualitas pelarut yang harus hilang dari cairan penyalut.

Faktor-faktor yang mempengaruhi keseragaman distribusi penyalut adalah:

- a. Peralatan penyemprot
Desain nozel berpengaruh pada kehalusan pengabutan cairan penyalut dan area cairan penyalut disemprotkan. Jumlah penyemprot berpengaruh pada area lapisan penyalut yang disemprotkan dan lama proses penyalutan.
- b. Kondisi pengeringan
Aliran udara, suhu dan kelembaban berpengaruh pada efisiensi proses pengeringan, misalnya jumlah penyalut yang berakhir pada material inti.
- c. Kecepatan semprot
Kecepatan penyemprotan berpengaruh pada lamanya proses penyalutan, jumlah cairan penyalut yang diendapkan pada substrat pada masing - masing melewati zona semprotan dan jumlah lapisan yang hilang selama proses berlangsung.
- d. Kandungan padatan cairan penyalut
Kandungan padatan pada cairan penyalut berpengaruh pada lamanya proses penyalutan, jumlah cairan penyalut yang diendapkan pada substrat pada masing-masing zona penyemprotan yang terlewati dan kehalusan penyalut yang telah kering.
- e. Kecepatan putaran panci penyalut atau fluidasi udara
Kecepatan putaran panci dan fluidasi udara berpengaruh pada keseragaman pencampuran, jumlah cairan penyalut yang diendapkan pada substrat pada masing-masing zona yang terlewati dan kehilangan penyalut yang disebabkan pengaruh pengurangan.

7. Komponen Utama yang Terlibat dalam Penyalutan Tablet

Ada tiga komponen utama yang terlibat dalam penyalutan tablet, yaitu:

- a. Sifat-sifat dari tablet
- b. Proses penyalutan, meliputi: (1) Peralatan penyalut (coating equipment); (2) Parameter dari proses penyalutan; (3) Fasilitas dan peralatan tambahan; dan (4) Otomatisasi proses penyalutan
- c. Komposisi atau formula penyalut

a. Sifat-sifat dari Tablet

Keuntungan dari penyalutan lapis tipis bukan hanya sekedar yang terlihat pada produk yang meningkatkan penampilannya saja tetapi harus tahan terhadap tekanan mekanik serta suhu dan kelembaban yang tinggi. Oleh sebab itu, tablet inti harus dirancang dengan menggunakan kriteria yang lebih ketat dibandingkan dengan tablet yang tidak disalut untuk menjamin produk memiliki kekuatan yang cukup untuk menahan tekanan tambahan yang terjadi pada proses penyalutan lapis tipis.

Sifat-sifat yang harus dimiliki oleh tablet inti adalah sebagai berikut:

- i). Tablet harus tahan terhadap pengikisan dan bagian yang sumbing yang disebabkan oleh benturan yang kuat antar tablet atau dinding peralatan penyalut selama proses penyalutan
- ii). Permukaan tablet yang rapuh, melunak pada saat panas atau dipengaruhi oleh komposisi penyalut cenderung menjadi kasar dalam tahap awal proses penyalutan selama proses penyalutan
- iii). Penyalut lapis tipis menutupi semua permukaan, sehingga ketidaksempurnaan permukaan yang disalut tidak dapat dihilangkan. Kualitas dari penyalut lapis tipis yang digunakan pada tablet kompresi biasanya sangat tergantung pada kualitas tablet inti dibandingkan dengan kualitas kapa

penyalutan gula dilakukan.

- iv). Selain permukaan yang halus, bentuk fisik dari tablet juga penting. Bentuk yang ideal untuk penyalutan adalah bundar, yang memungkinkan tablet untuk menggelinding dengan bebas pada panci penyalut dengan kontak antar tablet yang minimal. Bentuk yang paling tidak baik adalah bentuk persegi, yang mana dalam kasus ini bahan penyalut akan mengumpul antara permukaan untuk menempel sesamanya. Dengan demikian tablet yang akan disalut harus memiliki permukaan yang bundar, permukaan yang lebih cembung dan lebih sedikit ditemukan kesulitan terjadinya aglomerasi tablet
- v). Supaya penyalut lengket pada tablet, komposisi penyalut harus membasahi permukaan. Sifat permukaan dari tablet tergantung pada sifat kimia dari bahan yang digunakan dalam formulasi. Tablet dengan permukaan yang hidrofobik sulit untuk disalut dengan penyalut dengan bahan dasar air yang tidak membasahi permukaan.

b. Proses Penyalutan

Prinsip dari penyalutan tablet relatif sederhana, yaitu :

- a. Penyalut tablet yang digunakan dari formula penyalut berputar dengan penggunaan secara bersamaan udara panas yang berfungsi untuk memudahkan penguapan pelarut.
- b. Distribusi dari penyalut dicapai dengan pergerakan baik secara tegak lurus (panci penyalut) atau vertikal (suspensi udara) untuk menyemprotkan formula penyalut.

c. Peralatan

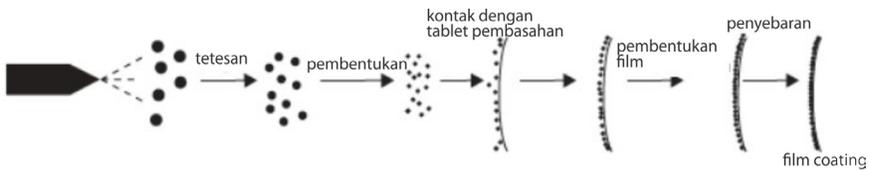
Berbagai teknik dapat digunakan untuk memperbaiki keseragaman penyalutan. Suatu studi membuktikan bahwa jumlah tablet yang disalut tidak terlalu banyak, peralatan semprot yang banyak, dan optimasi yang

baik dari sistem yang tidak menentu akan menghasilkan penyalutan terbaik.

Untuk menghasilkan film coating yang baik, diperlukan: (1) Formula tablet inti yang bagus; (2) Formula film coating yang bagus; dan (3) Mesin coating yang bagus dengan handling udara yang baik. Tablet Inti yang ideal adalah: (1) Sedapat mungkin dapat berputar dan bergerak dengan mudah; (2) Permukaan tablet sferis atau parabola sedapat mungkin tidak mengandung bagian yang rata; dan (3) Mempunyai resistensi dan kekerasan yang cukup untuk menahan bantingan selama proses penyalutan

8. Proses penyalutan

Dinamika dari proses penyalutan dapat digambarkan sebagai berikut :



Gambar 8.12 Skema Proses Penyalutan

Pembentukan lapisan tipis pada substrat membutuhkan : (1) Pembentukan ukuran tetes yang sesuai; (2) Kontak permukaan tetesan dengan substrat yang optimal; (3) Penyebaran dan koalesensi tetesan, dan terakhir penguapan pelarut; (4) Keseimbangan dan kontrol atau kecepatan penambahan cairan penyalut dan proses pengeringan; (5) Keseragaman distribusi cairan penyalut pada permukaan yang disalut; dan (6) Optimasi kualitas (baik visual maupun fungsional) dari produk akhir yang disalut. Parameter penting dalam proses penyalutan lapis tipis adalah: (1) Temperatur yang masuk (inlet) dan temperatur tempat penyalut (bed); (2) Kelembaban relatif; (3) Tekanan udara pengabutan (atomisasi); (4) Kecepatan penyemprotan cairan; (5) Ukuran tetesan; dan

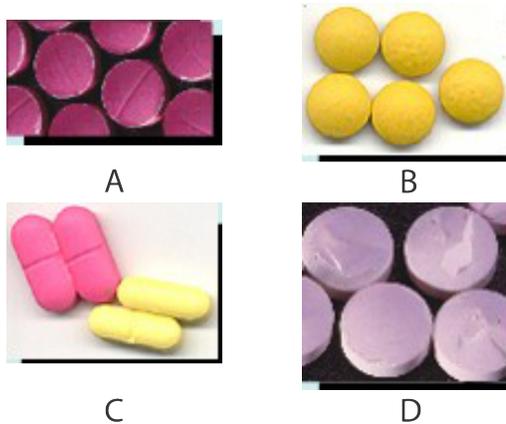
(6) Waktu pengeringan

Variabel kritis selama proses penyalutan lapis tipis adalah: (1) Kecepatan penyemprotan; (2) Tekanan udara yang diatomisasi; (3) Temperatur udara masuk (inlet); (4) Volume udara; (5) Ukuran batch; (6) Temperatur udara yang dihisap selama penyalutan; (7) Temperatur produk (ingat produk yang tidak tahan panas); (8) Jenis peralatan; (9) Cara penyemprotan; (10) Jarak penyemprot pada permukaan tablet/pellet yang disalut; (11) Lama pengeringan; (12) Efek kelembaban; (13) Kecepatan perputaran panci penyalut; dan (14) Dimensi alat

9. Permasalahan dalam penyalutan lapis tipis

Permasalahan yang terjadi dalam proses penyalutan lapis tipis adalah: (1) Defisiensi tablet inti; (2) Defisiensi formula penyalut; dan (3) Defisiensi proses penyalutan. Permasalahan yang seringkali terjadi pada tablet inti biasanya disebabkan oleh: (1) Ukuran dan bentuk tablet; (2) Kekerasan tablet; (3) Kerapuhan tablet; (4) Kepekaan zat aktif terhadap lembab; dan (5) Ada atau tidaknya logo.

Berikut adalah permasalahan yang sering terjadi dalam penyalutan diantaranya adanya bagian yang sumbing, permukaan yang kasar, pelengketan dan keretakan pada lapisan penyalut. Masalah tersebut dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 8.13 Permasalahan yang terjadi dalam penyalutan tablet: sumbing pada bagian pinggir (A); permukaan yang disalut kasar (B); lengket setelah proses penyalutan (C); dan keretakan pada lapisan penyalut (D).

10. Permasalahan Formulasi Coating

Berikut adalah permasalahan yang seringkali muncul pada formulasi larutan penyalut diantaranya: (1) Poor colour uniformity; (2) Logo bridging; (3) Edge splitting; dan (4) Cracking and peeling.

a. *Poor colour uniformity*

Poor colour uniformity disebabkan oleh penggunaan zat warna larut yang air, migrasi plastisizer dan dispersi pigmen yang jelek

b. *Logo Bridging*

Logo bridging disebabkan karena kekurangan dalam sifat mekanik film (stres internal film tinggi, sifat plastik tidak memadai, adhesi yang jelek terhadap substrat). Hal ini dapat diatasi dengan cara mengurangi stress sisa dengan menggunakan polimer dengan bobot molekul rendah, penggunaan kadar plastisizer yang lebih tinggi dan penggunaan jenis polimer yang lebih adhesif

c. *Edge Splitting*

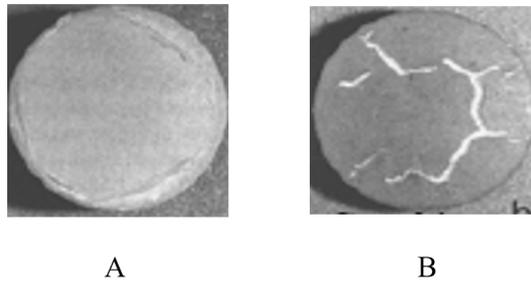
Film tidak cukup mempunyai kekuatan rentang untuk menahan gaya yang dihasilkan oleh ekspansi inti. Ekspansi inti dapat terjadi karena

panas selama proses pengeringan atau karena absorpsi pelarut film oleh inti. Pengatasan dilakukan dengan cara menggunakan polimer dengan bobot molekul tinggi atau dengan menurunkan kadar plastisizer.

d. Cracking and peeling

Cracking and peeling disebabkan oleh faktor kekuatan film yang rendah, adanya stress sisa yang tinggi dan jeleknya adhesi. Hal ini dapat diatasi dengan penggunaan polimer yang lebih adhesif dan pemilihan plastisizer yang lebih baik.

Berikut adalah gambar permasalahan dalam formula salut lapis tipis.



Gambar 8.14 Permasalahan dalam formula tablet salut lapis tipis: edge splitting (A); dan cracking (B).

11. Permasalahan dalam penyalutan lapis tipis

Permasalahan yang seringkali muncul dalam proses penyalutan lapis tipis adalah sebagai berikut: (1) Picking and sticking; (2) Chipping/erosi pada pinggiran; (3) Permukaan yang kasar (spray drying dan kulit jeruk); dan (4) variasi warna antar tablet.

a. Picking dan Sticking

Picking dan *sticking* merupakan cacat dimana daerah terisolasi dari film ditarik menjauh dari permukaan saat tablet menempel bersamaan atau sebagian. *Picking* tidak terjadi sendiri karena pasti ada tablet lain menempel yang disebut *sticking*. *Picking* dan *sticking* disebabkan oleh *application rate* terlalu besar, volume udara terlalu rendah, temperatur

udara terlalu rendah dan rendahnya padatan suspensi penyalut (juga merupakan permasalahan formulasi).

b. Permukaan yang kasar

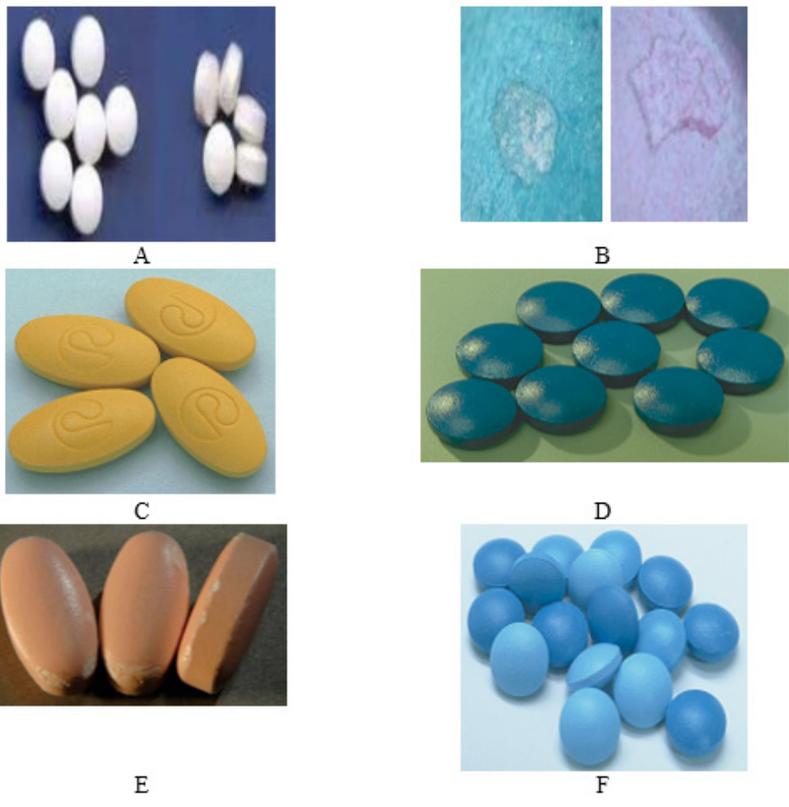
Permukaan yang kasar dikategorikan atas: (1) *Spray drying* merupakan permukaan tablet yang disalut kasar dan tidak mengkilap; dan (2) seperti kulit jeruk yaitu permukaan tablet yang disalut kasar tetapi mengkilap. Permasalahan ini dapat diatasi dengan cara: (1) untuk *spray drying* dengan cara pengurangan tekanan atomisasi/penurunan volume dan suhu udara pengering; dan (2) untuk kulit jeruk dengan cara meningkatkan tekanan atomisasi

c. Chipping

Chipping atau erosi yang terjadi pada bagian pinggiran tablet salut disebabkan oleh application rate terlalu rendah, pan speed terlalu cepat variabel tablet inti (juga masalah tablet inti), rendahnya padatan suspensi penyalut (juga masalah formulasi penyalut) dan rendahnya kekuatan *film coating* (juga masalah formulasi penyalut).

d. Variasi warna antar tablet

Variasi warna antar tablet disebabkan oleh kurangnya kesempurnaan pencampuran, rendahnya pan speed, padatan suspensi penyalut terlalu tinggi (juga masalah formulasi penyalut), bentuk tablet yang sukar (juga masalah tablet inti) dan tingginya friabilita tablet (juga masalah tablet inti)



Gambar 8.15 Permasalahan dalam proses penyalutan: picking (A); sticking (B); spray drying (C); kulit jeruk (D); chipping (E) dan variasi warna antar tablet (F).

Soal Latihan

1. Tuliskan tujuan dilakukannya proses penyalutan tablet
2. Uraikan jenis-jenis penyalutan tablet di industri farmasi
3. Tuliskan perbedaan antara tablet salut lapis tipis dengan salut gula
4. Uraikan proses salut gula
5. Buatlah formula umum salut lapis tipis
6. Uraikan penyebab terjadinya *picking dan sticking* dalam proses penyalutan lapis tipis dan bagaimana cara mengatasinya



UNIVERSITAS
ISLAM
INDONESIA

BAB 9 TEKNOLOGI SEDIAAN KAPSUL

Capaian Pembelajaran

Mahasiswa memahami konsep teknologi dan formulasi sediaan kapsul yang meliputi kapsul cangkang keras dan lunak.

A. Pendahuluan

Kapsul berupa bentuk sediaan padat dengan bahan obat atau excipien tertutup dengan suatu cangkang kecil. Cangkang dibuat dari gelatin, amilum atau bahan lain yang cocok dengan karakteristik cangkang keras (*hard*) atau lunak (*soft*). Kapsul dapat digunakan secara oral, disebarkan di atas makanan dan berupa *dry powder inhalers* untuk penghantaran inhalasi



Gambar 9.1 Kapsul yang disebarkan pada makanan

Gelatin diperoleh dari hidrolisis sebagian (parsial) kolagen dari kulit, jaringan penyambung dan tulang dari binatang. Gelatin stabil

pada udara jika kering, tetapi rentan terhadap dekomposisi mikroba jika lembab atau dalam larutan. Perbedaan antara kapsul gelatin keras (*Hard Gelatin*) dengan kapsul gelatin lunak (*Soft Gelatin "Softgels"*) dapat dilihat pada tabel berikut ini.

Tabel 9.1 Perbedaan kapsul gelatin keras dan lunak

Kriteria	Kapsul gelatin keras	Kapsul gelatin lunak
Cangkang	Tidak plastis	Plastis (gliserin, propilenglikol, sorbitol)
Isi	Biasanya bahan padat kering (dimungkinkan matrik cair/ semi padat)	Biasanya cairan atau suspensi (dimungkinkan bahan padat kering)
Manufaktur	Cangkang dibuat dalam satu operasi dan pengisian dalam suatu proses terpisah.	Pembuatan/pengisian dalam satu operasi
Penutupan	Secara tradisional menggeser hingga pas, penyambungan mekanik, memungkinkan segel pita dan cairan	Tersegel secara rapat (melekat)
Ukuran dan bentuk	Terbatas	Banyak
Teknologi formulasi	Padat	Cair
Akurasi pengisian	2 – 5 % (dengan mesin modern otomatis)	1 – 3 %

Kapsul merupakan metode alternatif untuk formulasi sediaan dalam bentuk padatan. Sediaan kapsul dapat memberikan keuntungan dan lebih disenangi dengan berbagai alasan:

1. Kapsul (umumnya kapsul dengan cangkang gelatin lunak) dapat diformulasi untuk meningkatkan ketersediaan hayati obat yang sukar larut dalam air. Biasanya kasus ini apabila diformulasi sebagai

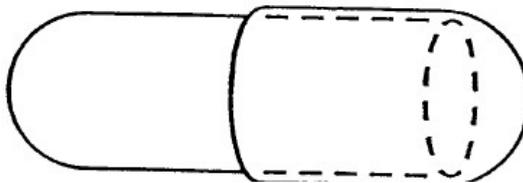
- kapsul dengan cangkang gelatin keras dan lunak zat aktif diisikan dalam bentuk cairan.
2. Kapsul adalah metode yang memungkinkan pemberian cairan secara per oral pada pasien yang dimasukkan ke dalam cangkang gelatin keras atau lunak sebagai satu unit sediaan farmasi.
 3. Kapsul sulit dipalsukan
 4. Formulasi kapsul dapat meningkatkan stabilitas zat aktif
 5. Kapsul aman digunakan untuk memformulasi bahan-bahan yang disalahgunakan seperti temazepam.

Sedangkan, keterbatasan sediaan kapsul adalah:

1. Membutuhkan peralatan yang khusus untuk manufaktur.
2. Permasalahan stabilitas apabila kapsul berisi cairan
3. Permasalahan yang berhubungan dengan homogenitas kandungan zat aktif dan keragaman bobot yang berhubungan dengan formulasi kapsul.

B. Kapsul Cangkang Keras

Formulasi dari kapsul cangkang keras terdiri dari gelatin, gula dan air (13- 16% sisa lembab dalam kapsul cangkang keras). Desain kapsul cangkang keras terdiri dari 2 bagian (*2 piece shell*) yang terdiri dari badan kapsul (*body*) dan penutup (*cap*) lebih pendek



Gambar 9.2 Cangkang terdiri dari 2 bagian dari kapsul gelatin keras

Keuntungan dari kapsul gelatin keras adalah:

1. Memungkinkan pelepasan obat dengan cepat.
2. Fleksibilitas dari formulasi

- a. Mudah dicampurkan (lebih praktis).
 - b. Tidak butuh pembentukan massa kompak
 - c. Berperan dalam pengembangan obat.
3. Segel kapsul cangkang keras merupakan penghalang yang bagus terhadap oksigen atmosfer.

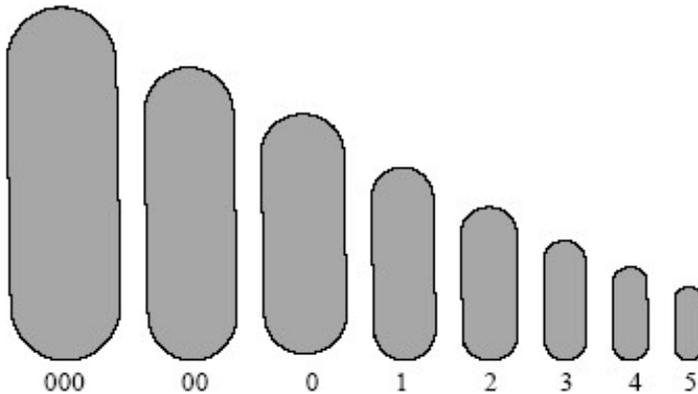
Sedangkan keterbatasan dari kapsul gelatin keras adalah:

1. Problem pada bahan dengan jumlah besar.
2. Peralatan pengisi lebih lama dibandingkan tablet
3. Secara umum lebih mahal daripada tablet, tetapi harus mempertimbangkan kasus demi kasus dasar..
4. Perhatian lebih dalam memelihara kadar lembab yang tepat bagi cangkang.
 - a. Cangkang harus mempunyai kadar lembab 13 – 15 %
 - b. Jika terlalu kering akan menjadi rapuh/mudah retak, dan jika terlalu lembab akan menjadi lunak dan dapat melengket.
 - c. Kapsul yang tidak ditutup paling baik disimpan pada kelembaban relatif 45 - 65%.
 - d. Hati-hati menggunakan obat-obat yang sangat higroskopis.

Ukuran dan kapasitas rata-rata dari cangkang kapsul gelatin keras dapat dilihat pada tabel berikut.

Tabel 9.2 Ukuran dan kapasitas rata-rata cangkang kapsul gelatin keras

Ukuran	000	00e1	00	0e1	0	1	2	3	4	5
Volume (mL)	1,37	1,02	0,91	0,78	0,68	0,50	0,37	0,30	0,21	0,10
Kapasitas (mg)	1096	816	728	624	544	400	296	240	168	104



Gambar 9.3 Berbagai ukuran kapsul gelatin keras

Berikut contoh perhitungan untuk penentuan ukuran kapsul. Misalnya dosis zat aktif 150 mg, zat aktif + eksipien 200 mg per kapsul. Serbuk bobot jenis tinggi 0,8 g/cc. Maka $800 \text{ mg/cc} = 200 \text{ mg}/X$, sehingga $X = 0,25 \text{ cc}$ (ukuran nomor 3). Jika bobot jenis rendah 0,3g/cc, maka $300 \text{ mg/cc} = 200 \text{ mg}/X$, sehingga $X = 0,67 \text{ cc}$ (ukuran no 0)

Berikut adalah komposisi cangkang gelatin keras (1) Gelatin (gelatin tulang /type B dan gelatin kulit/type A); (2) air; (3) pewarna; (4) senyawa tak tembus cahaya (TiO₂); dan (5) pengawet

1. Pembuatan cangkang kapsul keras

Cangkang gelatin keras dibuat dalam 2 tahap yaitu pembuatan penutup yang lebih pendek (*shorter cap*) dan badan (*body*). Mula-mula campuran gelatin dipanaskan dalam suatu reservoir. Berikut dilakukan pembuatan lobang (*dipping*) dari cetakan (*pegs*) ke dalam campuran gelatin. Cetakan dilekatkan pada pelat, masing-masing memiliki kira-kira 500 cetakan. Pelat secara mekanik diturunkan ke dalam campuran gelatin. Pengeringan gelatin pada cetakan (pengeringan yang berlebihan akan membuat cangkang rapuh). Selanjutnya dilakukan pemotongan (*stripping*) dari cetakan dan diratakan secara mekanik untuk suatu keseragaman panjang. Terakhir dilakukan pemasangan

penutup kepada badan (ketebalan harus dikontrol secara ketat atau lainnya mudah untuk dilepaskan)

Proses pembuatan lobang (*dipping*) pembuatan kapsul gelatin keras dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 9.4 Proses *dipping*

Proses penyegelan (*seal*) dan penutupan

Tujuan penyegelan dan penutupan adalah untuk pertimbangan sebagai berikut :

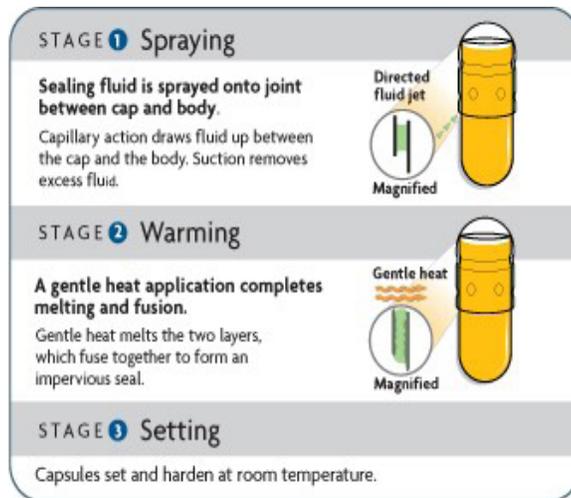
- a. Mencegah pemisahan akibat kurang hati-hatian pada penanganan / pengisian
- b. Memungkinkan membuat pengisian cairan/semi padat kapsul gelatin keras
- c. Segel kapsul merupakan penghalang yang baik terhadap oksigen

Tujuan penutupan kapsul (*coni-snap capsules*) dapat dilihat pada gambar berikut :



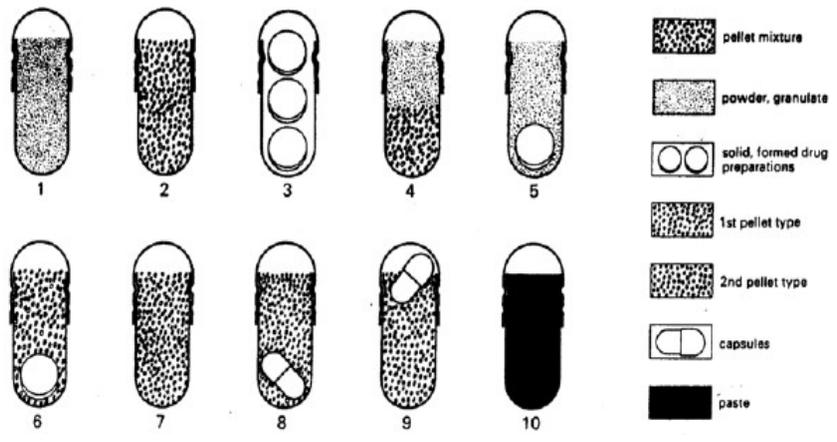
Gambar 9.5 Penutupan kapsul (sumber: <http://www.bellacorp.com.au/capsules>)

Berikut adalah teknik sealing dari Capsugel



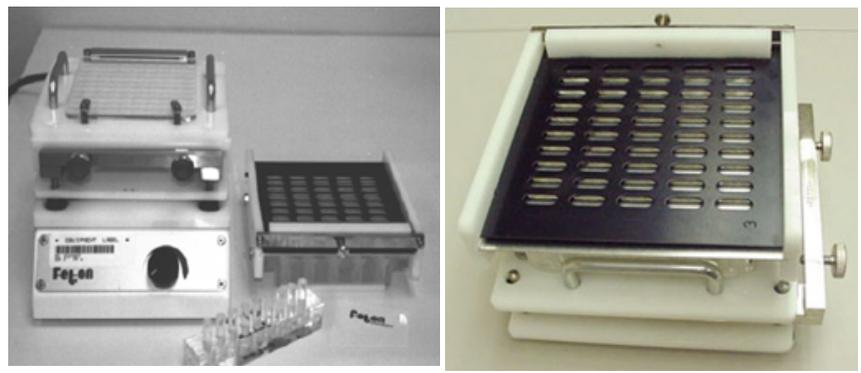
Gambar 9.6 Teknik sealing (<http://www.capsugel.com/equipment/cfs1000.php>)

Bahan-bahan yang diisikan ke dalam kapsul dapat berupa campuran pellet, serbuk/granul, padatan, kapsul dan pasta sebagaimana gambar berikut.



Gambar 9.7 Bahan-bahan yang diisikan pada kapsul
(sumber: <http://jerryfahrni.com/2009/>)

Alat pengisian kapsul gelatin keras menggunakan mesin tangan (Hand-Operated Manual) dapat dilihat pada gambar berikut:

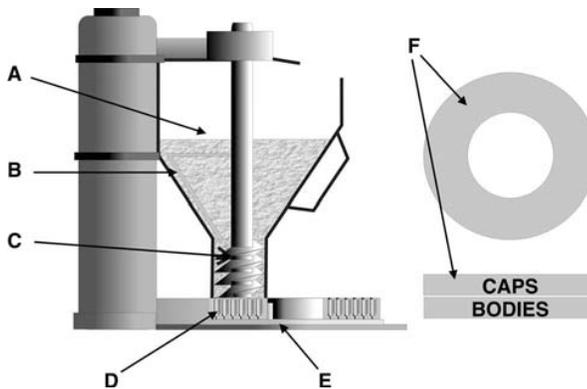


Gambar 9.8. Mesin pengisian kapsul manual

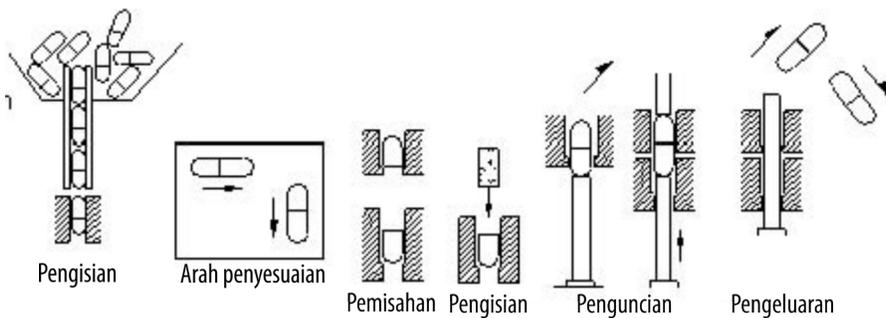
Tabel 9.3 Kapasitas keluaran (Output) dari beberapa mesin pengisian kapsul

Semi otomatis	No. 8 machine	120.000 – 140.000 / shif
Otomatis	Zanasi Z-5000/R3	150.000 / jam
	MG2 G100	100.000 / jam
	Bosch GKF 3000	180.000 / jam
	Osaka R-180	165.000 / jam

Pengisian kapsul dengan pelat atau metode kapsul tunggal dan *auger feed system* dapat dilihat pada gambar berikut.



Gambar 9.9 Diagram sistem pengisian auger (Model No. 8); hopper serbuk (A); tangkai pengaduk (B); auger (C); holder (D); meja putar (E); dan cincin kapsul (F) (sumber: Swabrick, J (ed), 2007)



Gambar 9.10 Proses pengisian kapsul otomatis

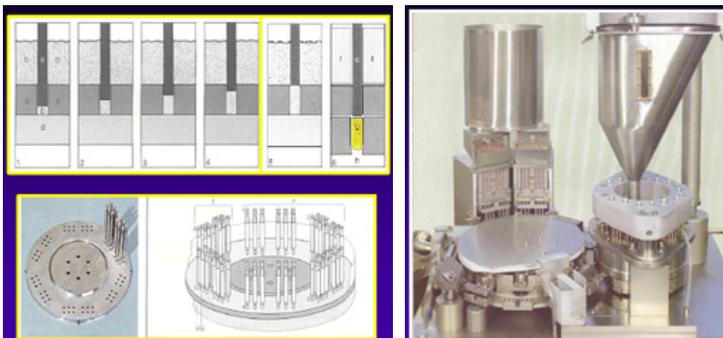
Sekarang kapsul gelatin keras seringkali diisi dengan mesin otomatis yang mirip dengan pengempaan tablet yaitu dengan pembentukan isian serbuk dengan kompresi dan menyempotkannya ke dalam kapsul kosong.

Berikut adalah gambar alat pengisian kapsul dengan dosator (MG2 Futura Dosator Machine).



Gambar 9.11 Mesin MG2 Futura Dosator Machine (sumber: <https://www.equipnet.com/mg2-futura-capsule-filling-machine>)

Selain itu juga ada prinsip *Dosing Disc* sebagaimana gambar berikut.



Gambar 9.12 Prinsip dosing disc dan mesin Bosch GKF 1500 Dosing Disc Machine 90.000/jam

2. Formulasi Bahan yang diisikan kedalam Cangkang Kapsul

a. Zat aktif

Untuk zat aktif yang kelarutannya tinggi dalam air memperlihatkan sedikit permasalahan dalam formulasi terutama pada pelepasan obat dari tablet atau kapsul. Mengurangi ukuran partikel (mikronisasi) dari zat aktif yang kelarutannya sukar dalam air dapat meningkatkan disolusi dari tablet dan kapsul. Daerah permukaan efektif dapat dikurangi dengan penggabungan (agglomerasi) dari partikel-partikel yang kecil. Penambahan senyawa pembasah (surfaktan) dapat membantu.

b. Bahan Pengisi (*Filler*)

Bahan pengisi berupa laktosa, amilum, dikalsium fosfat. Bentuk modifikasi berupa minigranul untuk tablet kempa langsung berguna untuk memperbaiki aliran dan kekompakan (*compactibility*) khususnya penting untuk bentuk mesin plug. Pertimbangan kelarutan obat dalam pemilihan bahan pengisi. Bahan pengisi larut air disarankan untuk obat yang sukar larut dalam air. Dalam kondisi khusus, pengisi larut air dalam jumlah besar dalam formulasi memperlama disolusi dari obat larut air. Kemungkinan interaksi secara farmasetika (inkompatibilitas). Contoh klasik: Tetrasiklin yang diformulasi dengan kalsium fosfat.

c. Pelincir

Glidan (colloidal silika seperti Cab-O-Sil) dengan konsentrasi optimum $<1\%$, biasanya 0,25-0,50%. Lubrikan dan antiadheran (seperti logam stearat, asam stearat). Lubrikan terbaik adalah hidrofobik. Peningkatan konsentrasi biasanya memperlama disolusi. Lama pencampuran suatu permasalahan dengan lubrikan berlapis (laminar lubricans). Untuk itu hindari pencampuran terlalu lama

d. Bahan Penghancur (*Disintegrant*)

Contoh dari bahan penghancur adalah *sodium starch glycolate*; *croscarmellose sodium*. Bahan penghancur berfungsi untuk mempercepat disolusi obat dengan menaikkan penetrasi cairan (*wicking*) dan menaikkan deaggregasi. Efisiensi sering meningkat dengan peningkatan kekerasan. Efektif digunakan pada konsentrasi 4 - 8%.

e. **Surfaktan**

Contoh dari surfaktan adalah *sodium docusate*; *sodium lauryl sulfate* (SLS), berfungsi untuk mempercepat disolusi dengan meningkatkan pembasahan dari massa serbuk (dapat mengatasi pengaruh waterproofing dari lubrikan hidrofob). Konsentrasi yang biasa digunakan SLS, 1-2% dan sodium docusate, 0.1-0.5%. Bahan yang tidak cocok untuk formulasi kapsul cangkang keras adalah cairan berair dan bahan higroskopik. Hal diatas dikarenakan gelatin mengandung lembab dan dapat mengabsorpsi atau melepaskan lembab. Metode untuk memisahkan atau meminimalkan inkompatibilitas kimiawi adalah dengan penambahan lagi pengisi, adsorben misalnya magnesium karbonat dan kaolin serta membentuk granul dari satu eksipien untuk meminimalkan kontak fisik.

Cairan dalam kapsul gelatin keras memberikan keuntungan permeabilitas oksigen rendah, meningkatkan ketersediaan hayati dan relatif mudah untuk diformulasi untuk bahan titik lebur rendah dan zat aktif dosis rendah. Sedangkan kerugiannya adalah stabilitas fisik dan kimia, memungkinkan bocor sehingga dibutuhkan *sealing/banding*.

3. **Tahap akhir (*finishing*) proses pembuatan kapsul**

Pada tahapan akhir serbuk yang ada pada bagian luar kapsul dihilangkan dengan pengkilapan. Ini dapat dilakukan dengan :

- a. Pengkilapan tangan dengan kain atau jika *batch*-nya kecil
- b. Pemutaran dalam suatu drum dengan vakum
- c. Pengocokan dengan natrium klorida (NaCl) kristal
- d. Penggelindingan (*rolling*) pada kain yang menutupi permukaan (*cloth-covered surface*)

Uji akhir produk (*quality control*) meliputi, keseragaman warna, kandungan (isi) dan bentuk, berat, penampilan, pengamatan visual atau elektronik. Pengisian ke dalam *container* dan *labeling* merupakan otomatis dalam *manufacturing*, dan tahapan ini juga merupakan subjek pada persyaratan *Good Manufacturing Practices* (GMP)

Faktor-faktor yang mempengaruhi disolusi obat dari kapsul gelatin keras, kelihatannya sama dengan tablet kecuali untuk cangkangnya, yaitu :

- a. Kecepatan disolusi dari cangkang
- b. Kecepatan penetrasi dari medium disolusi
- c. Kecepatan deagregasi dari massa serbuk
- d. Sifat dari partikel obat

Disolusi dan pecahnya cangkang secara norma selama 4 menit dengan tahapan :

- a. Pecahan terjadi pertama pada bagian bahu dimana di dinding cangkang menipis.
- b. Terakhir berkurang dan cairan berpenetrasi dan terjadi deagregasi, formulasi keluar dari cangkang.

C. Kapsul Cangkang Lunak

Perlu diingat bahwa kapsul cangkang lunak sama dengan kapsul cangkang gelatin keras, kecuali pemlastis (*plastisizer*) yang menyatu (sorbitol, propilen glikol, gliserin). Biasanya diisi dengan cairan atau suspensi (padatan kering yang memungkinkan, termasuk tablet kompresi ("Geltabs").

Kapsul cangkang lunak memiliki ciri-ciri sebagai berikut, karakteristik fleksibel, pemlastis (*plasticizer*) dengan gelatin, bentuknya banyak, bujur, bulat, bentuk tabung, elips dan kapsul umumnya disiapkan, diisi dan disegel dalam operasi berkelanjutan

Kapsul gelatin lunak dapat digunakan secara oral dengan, ditelan keseluruhan, kunyah (antasida, batuk/flu, vitamin). Selain itu juga dapat, dihisap, pelepasan ditunda (salut enterik) dan suppositoria *rectal/vaginal*, menggunakan lembab untuk melarut.



Gambar 9.13 Berbagai bentuk kapsul gelatin lunak (sumber: <http://drugdiscovery.pharmaceutical-business-review.com/suppliers/softigel-pbr/products/>)

Keuntungan dari kapsul gelatin lunak adalah sebagai berikut.

- a. Keakuratan tinggi/memungkinkan ketepatan
- b. Segelnya rapat (*inherently*)
- c. Memungkinkan keuntungan ketersediaan hayati
- d. Memungkinkan pengurangan iritasi lambung dibandingkan tablet dan kapsul cangkang keras.
- e. Tersedianya pengemas khusus

Sedangkan keterbatasan kapsul gelatin lunak adalah:

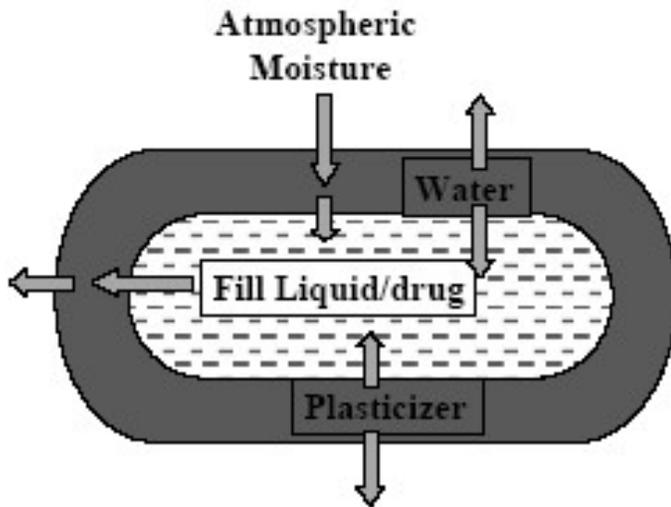
- a. Secara umum lebih mahal untuk menghasilkannya dibandingkan tablet dan kapsul cangkang keras
- b. Lebih kuat kontak antara cangkang dan isi daripada kapsul gelatin keras yang isinya kering, berkaitan dengan stabilitasnya.
- c. Tidak dapat menyesuaikan untuk diisi dari lebih dari satu macam isi kapsul yang sama (dibandingkan dengan kapsul cangkang keras)

1. Komponen cangkang kapsul lunak

- a. Gelatin

Gelatin kualitas tinggi sangat penting untuk keoptimalan pembentukan kapsul, meliputi karakteristik seperti kekuatan gelatin. Sekarang tersedia gelatin alternatif yang bukan produk binatang seperti kappa.

- b. Cargeenan, hidrosi propilmetilselulosa yang dimodifikasi (HMPC) atau produk amilum yang terhidrolisa.
- c. Zat pewarna
- d. *Opacifier* atau *dye/lake*
- e. Pemlastis (*plasticizer*), lebih banyak dari kapsul cangkang keras untuk membuatnya lebih fleksibel dan tebal.
- f. Pengawet



Gambar 9.14 Skema dinamik dari kapsul cangkang lunak

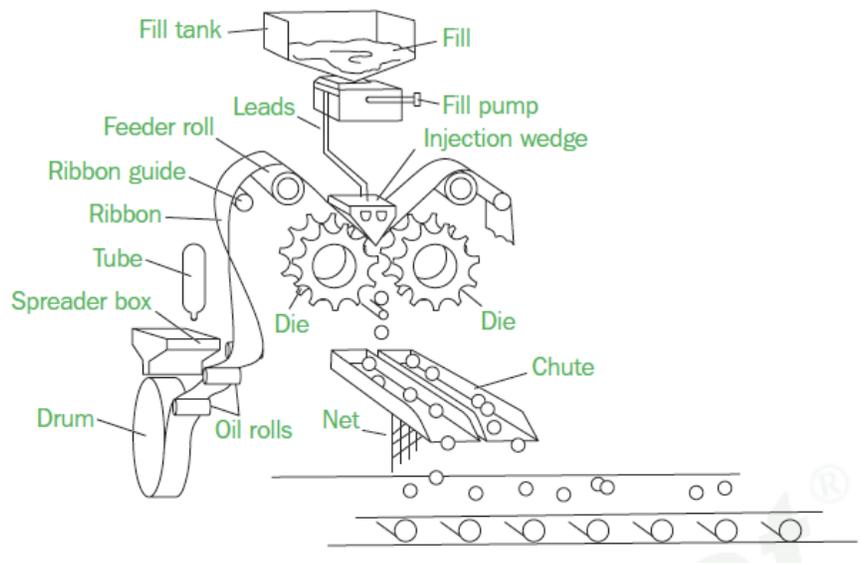
2. Formulasi

- a. Cairan murni, campuran dari cairan yang bercampur, padatan yang dilarutkan atau disuspensikan dalam cairan pembawa.
- b. Pembawa
 - Cairan yang tidak bercampur dengan air yang tidak menguap, misalnya minyak tumbuhan. Minyak mineral tidak direkomendasikan untuk formulasi obat.
 - Cairan yang bercampur dengan air yang tidak menguap, misalnya PEG bobot molekul rendah dan surfaktan non ionik seperti polisorbate 80

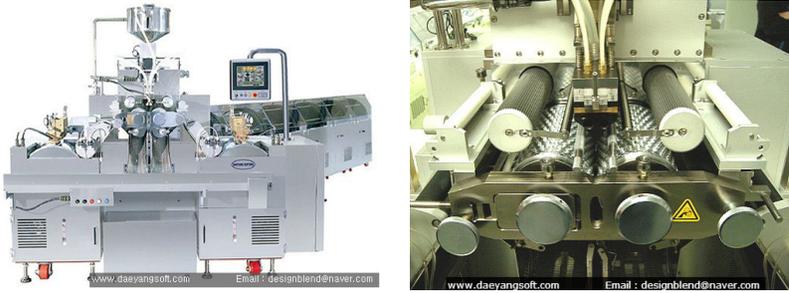
Batasan isi cairan adalah:

- a. Air tidak boleh melebihi 5% dari isi
- b. pH harus antara 2,5 dan 7,5
- c. Senyawa dengan bobot molekul rendah yang larut dalam air dan harus menguap
- d. Aldehida, umumnya, harus ditiadakan (menyebabkan pautan silang)
- e. Obat, tidak larut dalam air, stabil secara kimia dalam air
- f. Penggunaan etanol (sebagai kosolven), disiapkan pengemas khusus

Paling banyak kapsul gelatin lunak dibuat menggunakan suatu proses *Rotary Die* sebagaimana gambar berikut.



Gambar 9.15 Ilustrasi proses pengisian kapsul gelatin lunak (sumber: <http://www.daeyangsoft.com/tag/made%20in%20korea>)



Gambar 9.16 Mesin pembuatan dan pengisian kapsul cangkang lunak
(sumber: <http://www.daeyangsoft.com/tag/made%20in%20korea>)

Soal Latihan

1. Uraikan perbedaan antara kapsul cangkang keras dan lunak
2. Uraikan keuntungan dan kerugian kapsul cangkang keras
3. Uraikan komponen pada kapsul cangkang lunak



UNIVERSITAS
ISLAM
INDONESIA

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim. (2014). Absorption of drugs: how drugs are absorbed in the body? ePharmacology. Retrieved July 6, 2017, from <https://hubpages.com/education/Absorption-of-drugs-how-drugs-are-absorbed-in-the-body-ePharmacology>
- Anonim. (2013). How Do Drugs Work? Retrieved July 6, 2017, from <http://pharmacymagazine.blogspot.com/2013/11/how-do-drugs-work.html>
- Anonim. (2015a). Characteristics of drugs (Part 2). Retrieved July 6, 2017, from <https://hubpages.com/education/Characteristics-of-drugs-2-Part-22>
- Anonim. (2015b). Pinterest. Retrieved July 6, 2017, from <https://www.pinterest.com/>
- Anonim. (n.d.). Angle of Repose. Retrieved July 7, 2017, from <http://www.copleyscientific.com/home/pharmaceutical-testing/powder-testing/powder-flowability-testers/angle-of-repose>
- Anonim. (2013). How Do Drugs Work? Retrieved July 6, 2017, from <http://pharmacymagazine.blogspot.com/2013/11/how-do-drugs-work.html>
- Anonim. (2014). Absorption of drugs: how drugs are absorbed in the body? ePharmacology. Retrieved July 6, 2017, from <https://hubpages.com/education/Absorption-of-drugs-how-drugs-are-absorbed-in-the-body-ePharmacology>
- Anonim. (2015a). Characteristics of drugs (Part 2). Retrieved July 6, 2017, from <https://hubpages.com/education/Characteristics-of-drugs-2-Part-22>
- Anonim. (2015b). Pinterest. Retrieved July 6, 2017, from <https://www.pinterest.com/>
- Anonim. (n.d.). Angle of Repose. Retrieved July 7, 2017, from <http://>

- www.copleyscientific.com/home/pharmaceutical-testing/powder-testing/powder-flowability-testers/angle-of-repose
- Aulton, ME (ed), 2002, *Pharmaceutics The Science of Dosage Form Design*, 2nd edition, Churchill Livingstone
- Agoes, G., 2000, Teori dan Aplikasi Penyalutan Lapis Tipis Sediaan Farmasi in *JRS's Excipien for Efficiency with High Performance in Tablet Formulation and Coating*, Jakarta
- Anonim, 1995, *Farmakope Indonesia Edisi IV*, Depkes RI, Jakarta
- Adeyeye, MC., Brittain, HG., (Ed), 2008, *Preformulation in Solid Dosage Form Development*, Informa Healthcare USA, Inc
- Aldern, G., Nystrom, C. 1996, *Pharmaceutical Powder Compaction Technology*, Marcel Dekker, Inc, USA.
- Ansel, HC., Allen, LV., Popovich, NG., 2006, *Pharmaceutical Dosage Form and Drug Delivery System*, 8th edition, Lippincott William & Wilkin, USA.
- Augsburger, LL., Hoag, SW., (Ed)., 2008, *Pharmaceutical Dosage Form : Tablet*, 3rd edition, Informa Healthcare, USA.
- Authority of The USP Convention, 2009, *The United States Pharmacopeia (USP)32 - The National Formulary (NF)27*, United Book Press, Baltimore, Maryland
- Carstensen, T.J., 2001, *Advanced Pharmaceutical Solid*, Marcel Dekker, Inc, Basel, Switzerland pp 375 386, 353 – 374, 387 – 438
- Chotsiri, P. (2013, November 19). Bioavailability & First-pass metabolism. Retrieved July 6, 2017, from <https://mylungs.wordpress.com/2013/11/18/bioavailability-first-pass-metabolism/>
- Cute baby gets medicine with a syringe in his mouth. (n.d.). Retrieved July 6, 2017, from /photo_37868617_cute-baby-gets-medicine-with-a-syringe-in-his-mouth.html
- Devay, A. (2013). The Theory and Practice of Pharmaceutical Technology|Digital Textbook Library. Retrieved July 8, 2017, from http://www.tankonyvtar.hu/en/tartalom/tamop412A/2011-0016_01_the_theory_and_practise_of_

pharmaceutical_technology/ch23s03.html

- Deveswaran, R., Bharath, S., Basavaraj, B. V., Abraham, S., Furtado, S., & Madhavan, V. (2009). Concepts and techniques of pharmaceutical powder mixing process: A current update. *Research J Pharm Tech*, 2(2), 245–9.
- Desu, P.K., Vaishnavi, G., Divya, K., & Lakshmi, U. (2015). PHARMACEUTICAL SCIENCES. *J. Pharm. Sci*, 2(10). Retrieved from http://www.academia.edu/download/39482179/6.prasanna_review.pdf
- Easterbrook, M.G., 2000, *An Introduction to the Coating of Pharmaceutical Products*, Colorcon Singapore Coating School, Shanghai
- Easterbrook, M.G., 2000, *Film Coating Problems and Their Resolution*, Colorcon Singapore Coating School, Shanghai
- Gibson, M., (ed), 2004, *Pharmaceutical Preformulation and Formulation, A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial dosage Form*, Interpharm/CRC USA
- Grodowska, K., & Parczewski, A. (2010). *Organic solvents in the pharmaceutical industry. Acta Pol Pharm*, 67(1), 3–12.
- Holdich, RG, 2002, *Fundamentals of Particle Technology*, Mindland Information Technology Publishing, UK
- Jenike and Johanson Inc. (2010). Improving Powder Flow During Pharmaceutical Operations | Rx Times Pharmacy Magazine. Retrieved July 6, 2017, from <http://rxtimes.com/improving-powder-flow-during-pharmaceutical-operations/>
- Jones, David S, 2008, *Pharmaceutics - Dosage Form and Design*, Pharmaceutical Press, eBook Collection (EBSCOhost)
- Koo. (2010). Manufacturing Process Considerations for Fixed-Dose Combination Drug Products. Retrieved September 10, 2017, from <http://www.americanpharmaceuticalreview.com/Featured-Articles/117118-Manufacturing-Process-Considerations-for-Fixed-Dose-Combination-Drug-Products/>
- Lieberman, Herbert A, 1990, *Pharmaceutical Dosage Forms. Vol. 2: Tablets*, Informa Healthcare

- McGlinchey, D, 2008, *Bulk Solids Handling: Equipment Selection and Operation*, Blackwell Publishing Ltd, UK
- Namatame, Y., & Sato. (2013). *Evaluation of polymorphic forms by powder X-ray diffraction and thermal analysis methods. Rigaku Journal*, 29(2), 8–15.
- Oiu, Y., Chen, Y., Zhang, G., (ed), 2009, *Developing Solid Oral Dosage Form, Pharmaceutical Theory and Practice*, , Elsevier Inc, USA
- Parikh, DM., (ed), 2005, *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*, 2nd edition, Taylor & Francis Group, LLC
- Podczek, F., Jones, BE., 2004, *Pharmaceutical Capsules : 2 nd edition*, Pharmaceutical Press, Great Britain
- Renu, J.D., Jalwal, P., & Singh, B. (2015). *Chewable Tablets: A Comprehensive Review. PharmalInnov J*, 4, 100–105.
- Salman, AD., Hounslow, MJ., Seville, JPK., (ed), 2007, *Granulation in Handbook of Powder Teccnology*, Elsevier
- Swabrick, J (ed), 2007, *Encyclopedia Pharmaceutical Technology*, Informa Healthcare USA, Inc. 270 Madison Avenue New York, pp 406 – 430, 3257 – 3274
- Syukri, Y., Dewi, R., Firdaus, F., The Physycomechanical Characteristics of Corn Starch (*Zea mays*, L) as Excipients in Solid Dosage Form Formulation, *Proceeding International Conference*, MIPS, Makassar
- Syukri, Y., Saefulah, A., Firdaus, F., 2009, The Physicochemical Characteristics of Starch from White Kepok Bananas (*Musa Pradisiaca*) as Excipients in Formualtion of Pharmaceutical Dosage Form, *Proceeding International Conference*, ISSTEC, Jogjakarta
- Syukri, Y., Ningsih, T.R., Prabawa, H., 2009., The effect of Cassava Starch (*Manihot utilissima*, Pohl.) as a Binder on Physicochemical Characteristics of Acetaminophen Tablet Formulation, *Proceeding International Conference*, Jogjakarta

GLOSARIUM

- Antiadheran : Suatu bahan yang ditambahkan dalam formula tablet yang berfungsi untuk meminimalkan permasalahan tablet lengket pada permukaan punch selama proses pentabletan
- Antasida : Suatu bahan yang berkhasiat sebagai obat yang berfungsi untuk menormalkan suasana asam di lambung, biasanya digunakan sebagai pengobatan penyakit maag.
- Disolusi : Proses melarutnya zat aktif didalam saluran cerna
- Disintegrasi : Proses pecahnya sediaan farmasi didalam saluran cerna sehingga melepaskan zat aktif
- Effervescent : Sejenis bahan apabila dimasukkan kedalam air akan menimbulkan buih yang berasal dari kandungan asam dan garam yang terdapat dalam formula tersebut
- Eksipien : Disebut juga bahan tambahan atau tidak berkhasiat yang ditambahkan dalam formulasi sediaan farmasi
- Farmakope : Buku standar yang merupakan acuan berkaitan dengan bahan-bahan yang digunakan pada sediaan farmasi berikut kontrol kualitas sediaan farmasi
- Farmasetika : Ilmu yang berkaitan dengan desain sediaan farmasi
- Formulasi : Suatu campuran yang spesifik antara zat aktif dan eksipien yang memiliki komposisi tertentu untuk dibuat menjadi sediaan farmas
- Granulasi : Proses menaikkan ukuran partikel dari serbuk sebelum dicetak menjadi tablet
- Glidan : Suatu bahan yang ditambahkan dalam formula sediaan yablet yang berfungsi untuk menaikkan sifat alir dari material

- Ketersediaan hayati : Jumlah dan kecepatan zat aktif yang diabsorpsi dan memasuki sirkulasi sistemik
- Lubrikan : Suatu bahan yang ditambahkan dalam formula tablet yang berfungsi untuk meminimalkan permasalahan tablet lengket pada dinding mesin cetak tablet selama proses pentabletan
- Reseptor : Tempat aksi dari obat untuk memunculkan respon farmakologi
- Segregasi : Proses memisahkannya serbuk saat pencampuran yang disebabkan ukuran serbuk yang tidak sama

TENTANG PENULIS



Dr. Yandi Syukri, M.Si, Apt, lahir di Payakumbuh, Sumatera Barat pada 18 Mei 1974. Menyelesaikan Sarjana Farmasi dan Apoteker di Universitas Andalas, sedangkan S2 dan S3 diselesaikan di Universitas Gadjah Mada. Semenjak tahun 2000 menjadi Dosen Tetap Farmasi di Universitas Islam Indonesia (UII) bidang Teknologi Farmasi. Buku Ajar Teknologi Sediaan Obat dalam Bentuk Solid ini merupakan buku kedua

yang ditulis, sebelumnya pernah menulis Buku Ajar Biofarmasetika yang diterbitkan tahun 2002. Selain aktif mengajar penulis juga melakukan penelitian yang dipublikasikan di beberapa Jurnal Nasional Terakreditasi dan Internasional. Selama di UII penulis juga pernah berpengalaman menjabat sebagai Ketua Jurusan Farmasi (2006-2010) dan Dekan Fakultas Matematika dan Ilmu Pengetahuan Alam (2010-2014). Selain itu juga pernah menjabat Sekretaris Eksekutif Lembaga Pendidikan bidang MIPA Indonesia (MIPANet) tahun 2012-2013.



UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA



UNIVERSITAS ISLAM INDONESIA

