



SEDIAAN TABLET

(TEORI DAN APLIKASINYA)

Penulis :

**Ernoviya, Maria Elvina Tresia Butar-Butar, Istianatus Sunnah,
Agitya Resti Erwiyani, Arif Wijayanto, Sri Budiasih,
Aditya Trias Pradana, Habibie Deswilyaz Ghiffari,
Nor Latifah, Feronika Evma Rahayu, Sri Rahayu,
Risa Ahdyani, Herliningsih, Mega Yulia**

SEDIAAN TABLET (TEORI DAN APLIKASINYA)

**Ernoviya
Maria Elvina Tresia Butar-Butar
Istianatus Sunnah
Agitya Resti Erwiyani
Arif Wijayanto
Sri Budiasih
Aditya Trias Pradana
Habibie Deswilyaz Ghiffari
Nor Latifah
Feronika Evma Rahayu
Sri Rahayu
Risa Ahdyani
Herliningsih
Mega Yulia**



GET PRESS INDONESIA

SEDIAAN TABLET (TEORI DAN APLIKASINYA)

Penulis :

Ernoviya
Maria Elvina Tresia Butar-Butar
Istianatus Sunnah
Agitya Resti Erwiyani
Arif Wijayanto
Sri Budiasih
Aditya Trias Pradana
Habibie Deswilyaz Ghiffari
Nor Latifah
Feronika Evma Rahayu
Sri Rahayu
Risa Ahdyani
Herliningsih
Mega Yulia

ISBN : 978-623-198-763-1

Editor : Dr. Neila Sulung, S.Pd., Ns., M.Kes.

Penyunting : Ilda Melisa, A.Md.,Kep

Desain Sampul dan Tata Letak : Atyka Trianisa, S.Pd

Penerbit : GET PRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022

Redaksi :

Jln. Palarik Air Pacah No 26 Kel. Air Pacah
Kec. Koto Tangah Kota Padang Sumatera Barat
Website : www.getpress.co.id
Email : adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, oktober 2023

Hak cipta dilindungi undang-undang
Dilarang memperbanyak karya tulis ini dalam bentuk dan
dengan cara apapun tanpa izin tertulis dari penerbit.

KATA PENGANTAR

Segala Puji dan syukur atas kehadiran Allah SWT dalam segala kesempatan. Sholawat beriring salam dan doa kita sampaikan kepada Nabi Muhammad SAW. Alhamdulillah atas Rahmat dan Karunia-Nya penulis telah menyelesaikan Buku Sediaan Tablet (Teori Dan Aplikasinya) ini.

Buku ini membahas Pengantar Sediaan Tablet, Bahan Baku dalam Pembuatan Tablet, Teknologi Pembuatan Tablet, Pemilihan Bentuk Sediaan Tablet, Penyusunan Formula Tablet, Proses Granulasi dalam Pembuatan Tablet, Teknik Kompresi Tablet, Peletisasi dalam Pembuatan Tablet, Penambahan Bahan Tambahan dalam Tablet, Pemrosesan Pra-Formulasi Tablet, Evaluasi Sediaan Tablet, Pengawetan dan Stabilitas Tablet, Uji Biofarmasetik pada Tablet, Validasi Proses Pembuatan Tablet.

Proses penulisan buku ini berhasil diselesaikan atas kerjasama tim penulis. Demi kualitas yang lebih baik dan kepuasan para pembaca, saran dan masukan yang membangun dari pembaca sangat kami harapkan.

Penulis ucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah mendukung dalam penyelesaian buku ini. Terutama pihak yang telah membantu terbitnya buku ini dan telah mempercayakan mendorong, dan menginisiasi terbitnya buku ini. Semoga buku ini dapat bermanfaat bagi masyarakat Indonesia.

Padang, Oktober 2023

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI	ii
DAFTAR GAMBAR	ix
DAFTAR TABEL	xii
BAB 1 PENGANTAR SEDIAAN TABLET	1
1.1 Pendahuluan.....	1
1.2 Defenisi, Bentuk dan Ukuran.....	1
1.3 Keuntungan, Keterbatasan Dan Sifat Sediaan Tablet.....	4
1.4 Penggolongan Sediaan Tablet	6
DAFTAR PUSTAKA	14
BAB 2 BAHAN BAKU DALAM PEMBUATAN TABLET	15
2.1 Pendahuluan.....	15
2.2 Definisi Eksipien	15
2.3 Klasifikasi Eksipien.....	16
2.3.1 Eksipien standar	16
2.3.2 Eksipien campuran.....	16
2.3.3 Eksipien yang diproses kembali.....	16
2.3.4 Eksipien berdasarkan asalnya	17
2.3.5 Eksipien berdasarkan fungsinya.....	17
2.3.6 Eksipien berdasarkan sifat kimia	17
2.4 Karakteristik Eksipien Tablet	17
2.5 Eksipien Tablet	18
2.5.1 Pengisi (<i>Diluents</i>).....	18
2.5.2 Pengikat (<i>Binders</i>).....	18
2.5.3 Penghancur (<i>Disintegrants</i>).....	18
2.5.4 Pelincir (<i>Lubricants</i>)	19
2.5.5 Pelicin (<i>Glidant</i>)	19
2.5.6 Zat pewarna (<i>Coloring agent</i>).....	19
2.5.7 Perasa (<i>Flavoring agent</i>)	19
2.5.8 Pemanis (<i>Sweetner or Sweetening agent</i>).....	19
2.5.9 Surfaktan (<i>Surfactant</i>)	19

2.5.10 Agen pengubah pelepasan (<i>Release-Modifying Agent</i>).....	19
2.5.11 Bahan pelapis (<i>Coating materials</i>)	20
2.6 Eksipien Tablet dan Contohnya	20
2.6.1 Pengencer/Pengisi/Bulking Agent (<i>Diluents/ Fillers/ Bulking Agents</i>)	20
2.6.2 Pengikat (<i>Binders</i>)	22
2.6.3 Penghancur (<i>Disintegrants</i>).....	24
2.6.4 Pelincir (<i>Lubricants</i>).....	26
2.6.5 Pelicin (<i>Glidant / Anticaking Agent</i>)	27
2.6.6 Pewarna (<i>Coloring Agents / Colorant</i>).....	27
2.6.7 Perasa dan Pengaroma (<i>Flavoring agent and Fragrance</i>)	28
2.6.8 Pemanis (<i>Sweetener or Sweetening agent</i>).....	29
2.6.9 Surfaktan (<i>Surfactant</i>).....	30
2.6.10 Pengendali pelepasan (<i>Release-Modifying Agents</i>).....	31
DAFTAR PUSTAKA.....	32
BAB 3 TEKNOLOGI PEMBUATAN TABLET	35
3.1 Pendahuluan.....	35
3.2 Karakteristik Fisik Serbuk dalam Formulasi Sediaan Tablet	36
3.3 Mixing	39
3.4 Teknologi Granulasi dalam Pembuatan Tablet.....	41
3.5 Teknologi Formulasi Tablet Terkini.....	45
DAFTAR PUSTAKA.....	49
BAB 4 PEMILIHAN BENTUK SEDIAAN TABLET	51
4.1 Bentuk Sediaan Tablet.....	51
4.2 Macam Bentuk Sediaan Tablet	51
4.2.1 Tablet berdasarkan prinsip pembuatan	51
4.2.2 Tablet berdasarkan tujuan pembuatan.....	53
DAFTAR PUSTAKA.....	66

BAB 5 PENYUSUNAN FORMULA TABLET	71
5.1 Tablet	71
5.2 Komponen Tablet	73
5.2.1 Zat aktif	73
5.2.2 Eksipien	75
DAFTAR PUSTAKA	90
BAB 6 PROSES GRANULASI DALAM PEMBUATAN TABLET	93
6.1 Pendahuluan	93
6.2 Mekanisme Proses Granulasi	95
6.2.1 Pembentukan Ikatan Partikel	95
6.2.2 Cara Terbentuknya Granul	99
6.3 Proses Granulasi	101
6.3.1 Granulasi Basah	103
6.3.2 Granulasi Kering	109
6.3.3 Proses Granulasi Lain	112
DAFTAR PUSTAKA	114
BAB 7 TEKNIK KOMPRESI TABLET	117
7.1 Pendahuluan	117
7.2 Tahapan Kompresi Tablet	118
7.2.1 Tahapan Pengisian Serbuk/Granul (<i>Filling Stage</i>)	119
7.2.2 Tahapan Pengempaan/Pencetakan (<i>Compression Stage</i>)	120
7.2.3 Tahapan Pengeluaran Tablet (<i>Ejection Stage</i>)	121
7.3 Jenis Mesin Kompresi Tablet	121
7.3.1 Mesin kempa tablet single punch	122
7.3.2 Mesin kempa tablet rotary	124
7.4 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kompresi	125
7.5 Pengembangan Tablet dengan Modifikasi Teknik Kompresi	127
7.5.1 Tablet berlapis	127
7.5.2 Tablet salut kempa	128
7.5.3 Tablet single-press	130

DAFTAR PUSTAKA.....	131
BAB 8 PELETISASI DALAM PEMBUATAN TABLET	133
8.1 Pendahuluan.....	133
8.2 Sistem Multipartikulat.....	135
8.2.1 Keuntungan Sistem Penghantaran Multipartikulat.....	137
8.2.2 Mekanisme Pelepasan Bahan Aktif Sistem Penghantaran Multipartikulat.....	138
8.3 Sediaan Pelet.....	140
8.3.1 Evaluasi Sediaan Pelet.....	141
8.4 Peletisasi.....	147
8.4.1 Tipe-Tipe Pembentukan Pelet.....	150
DAFTAR PUSTAKA.....	152
BAB 9 PENAMBAHAN BAHAN TAMBAHAN DALAM TABLET	155
9.1 Bahan Pengisi (Filler).....	155
9.2 Bahan Pengikat (Binder).....	159
9.3 Bahan Penghancur (Disintegrant).....	163
9.4 Bahan Pelincir (Lubrikan).....	166
9.5 Antilekat (Anti-adherent).....	167
9.6 Bahan Pelicin (Glidant).....	168
DAFTAR PUSTAKA.....	171
BAB 10 PEMROSESAN PRA-FORMULASI TABLET	175
10.1 Pendahuluan.....	175
10.2 Tujuan Studi Praformulasi.....	176
10.3 Organoleptik.....	176
10.4 Analisis Sifat Fisikomekanik.....	178
10.4.1 Ukuran Partikel.....	178
10.4.1 Bentuk Partikel.....	179
10.4.2 Luas Permukaan Partikel.....	179
10.5 Sifat Kristal.....	182
10.6 Karakteristik Fisikokimia.....	185
10.6.1 Konstanta Ionisasi (pKa).....	186
10.6.2 Koefisien Partisi.....	186

10.7 Parameter yang Mempengaruhi Absorpsi	188
10.8 Stabilitas	188
10.8.1 Stabilitas Kompaktibilitas	189
DAFTAR PUSTAKA	191
BAB 11 EVALUASI SEDIAAN TABLET	193
11.1 Pendahuluan	193
11.2 Penampilan secara umum.....	193
11.3 Diameter dan tebal tablet	193
11.3 Uji kekerasan tablet.....	194
11.5 Keceragaman Sediaan	197
11.5.1 Keceragaman Kandungan	198
11.5.2 Keragaman Bobot.....	198
11.6 Uji waktu hancur (Disintegrasi).....	199
11.6.1 Tablet tidak bersalut	201
11.6.2 Tablet lepas tunda atau tablet salut enterik	201
11.6.3 Tablet bukal	202
11.6.4 Tablet sublingual	202
11.7 Uji disolusi	202
11.7.1 Medium Uji Disolusi.....	204
11.7.2 Prosedur Disolusi	204
DAFTAR PUSTAKA	215
BAB 12 PENGAWETAN DAN STABILITAS	
SEDIAAN TABLET	217
12.1 Pendahuluan	217
12.2 Pengawet.....	218
12.2.1 Penggolongan Pengawet.....	220
12.2.2 Agen antimikroba.....	221
12.2.3 Antioksidan	221
12.2.4 Agen pengkelat.....	222
12.3 Stabilitas	222
12.3.1 Faktor penyebab ketidakstabilan sediaan farmasi	223
12.3.2 Uji stabilitas sediaan farmasi	224

12.3.3 Metode pengujian stabilitas sediaan farmasi	226
12.3.4 Waktu kadaluarsa dan umur simpan	230
DAFTAR PUSTAKA	231
BAB 13 Uji BIOFARMASETIK PADA TABLET	233
13.1 Pendahuluan	233
13.2 Uji Disolusi	233
13.2.1 Pengertian Disolusi	233
13.2.2 Prinsip Uji Disolusi	234
13.2.3 Peranan Uji Disolusi	234
13.2.4 Faktor- Faktor Yang Mempengaruhi Uji Disolusi	235
13.2.5 Kecepatan Disolusi	236
13.3 Media Disolusi	236
13.3.1 Jenis Media Disolusi	237
13.3.2 Menghilangkan Gas/Udara Terlarut Dari Media Disolusi	237
13.4 Pengambilan Sampel	238
13.5 Prosedur Uji Disolusi	238
13.5.1 Tahapan Disolusi	238
13.5.2 Alat Uji Disolusi	238
13.6 Metodologi Disolusi	241
13.7 Interpretasi Data Uji Disolusi	242
DAFTAR PUSTAKA	244
BAB 14 VALIDASI PROSES PEMBUATAN TABLET	245
14.1 Validasi	245
14.2 Alasan Melakukan Validasi	246
14.3 Manfaat Validasi	246
14.4 Jenis Validasi	247
14.4.1 Validasi Prospektif	247
14.4.2 Validasi Konkuren	248
14.4.3 Validasi Retrospektif	248
14.5 Validasi Tablet	249
14.5.1 Pencampuran kering (mixing) atau blending	249

14.5.2 Granulasi (<i>granulation</i>)	251
14.5.3 Penggilingan basah (<i>wet milling</i>).....	252
14.5.4 Pengeringan (<i>drying</i>).....	253
14.5.5 Pencampuran (<i>blending</i>).....	253
14.5.6 Kompresi (<i>compression</i>)	254
14.5.7 Pelapisan (<i>coating</i>).....	254
14.6 Protokol Proses Validasi Tablet.....	255
DAFTAR PUSTAKA.....	257

BIODATA PENULIS

DAFTAR GAMBAR

Gambar 3.1. Jenis tumbling mixer	40
Gambar 3.2. <i>Intermediate Bulk Containers (IBCs)</i>	41
Gambar 6.1. Granul farmasetik.....	94
Gambar 6.2. Penyebaran cairan antar partikel serbuk selama penambahan dan waktu pengeringan.....	97
Gambar 6.3. Mekanisme atau cara perkembangan bola selama granulasi	101
Gambar 6.4. Granulasi untuk mencegah pemisahan.....	102
Gambar 6.5. Diagram urutan proses pembuatan tablet dengan perlakuan prekompresi	107
Gambar 6.6. <i>Fluidized bed</i> granulator	108
Gambar 6.7. Tampilan skema <i>high shear granulator</i> yang digerakkan bagian atas, ULTIMAGRAL®	109
Gambar 6.8. <i>Roller compaction</i>	111
Gambar 6.9. Diagram proses granulasi uap	113
Gambar 7.1. Skema manufaktur tablet.....	117
Gambar 7.2. Berbagai jenis dan ukuran <i>punch</i> dan <i>die</i>	119
Gambar 7.3. Tahapan pengisian serbuk/granul pada ruang kempa.....	119
Gambar 7.4. Siklus kompresi tablet	121
Gambar 7.5. Bagian mesin kempa tablet <i>single punch</i>	123
Gambar 7.6. Skema dan unit kompresi mesin kempa <i>rotary</i>	124
Gambar 7.7. Pengaruh deformasi pada siklus kompresi partikel	126
Gambar 7.8. Proses kompresi ganda dalam pembuatan tablet berlapis	127
Gambar 7.9. Proses manufaktur tablet salut kempa	128

Gambar 7.10. Hasil tablet salut kempa dan mekanisme pelepasan bahan aktifnya	129
Gambar 7.11. Alur kompresi tablet <i>single-press</i>	130
Gambar 8.1. Pengukuran dan perhitungan parameter geometri untuk analisis bentuk sediaan multipartikulat.....	144
Gambar 8.2. Mekanisme yang terjadi dalam pembentukan dari pelet, (A) nukleasi, (B) koalesens, (C) pelapisan/ <i>layering</i> (D) transfer abrasi dan mekanisme pengecilan ukuran , (E) atrisi, (F) perusakan bentuk (<i>breakage</i>), (G) pengancuran partikel (<i>shatter</i>).....	148
Gambar 8.3. Klasifikasi teknik peletisasi	149
Gambar 9.1. Struktur kimia mannitol	156
Gambar 9.2. Struktur kimia sukrosa	157
Gambar 9.3. Struktur kimia dextrose	159
Gambar 9.4. Struktur kimia gelatin.....	161
Gambar 9.5. Struktur kimia amilum	162
Gambar 9.6. Struktur kimia maltodekstrin.....	163
Gambar 9.7. Struktur kimia amilum manihot	164
Gambar 9.8. Struktur kimia gum	165
Gambar 9.9. Struktur kimia alginate	166
Gambar 9.10. Struktur kimia magnesium stearate	168
Gambar 9.11. Struktur kimia pati jagung	170
Gambar 10.1. Morfologi Kristal.....	183
Gambar 10.2. Difraktogram XRD.....	184
Gambar 10.3. Spektrum FT-IR	184
Gambar 10.4. Termogram DSC.....	185
Gambar 11.1. Jangka Sorong	194
Gambar 11.2. Hardness tester	195
Gambar 11.3. Friability tester	196
Gambar 11.4. Alat Uji Waktu Hancur	200

Gambar 11.5. Alat uji disolusi tablet	203
Gambar 11.6. Apparatus 1 (<i>Rotating Basket</i>)	206
Gambar 11.7. Apparatus 2 (<i>Paddle Assembly</i>)	208
Gambar 11.8. Apparatus 3 (<i>Reciprocating Cylinder</i>)	209
Gambar 11.9. Apparatus 4 (<i>Flow-Through Cell</i>)	211
Gambar 11.10. Apparatus 5 (<i>Paddle Overdisk</i>)	212
Gambar 11.11. Apparatus 6 (<i>Cylinder</i>)	213
Gambar 11.12. Apparatus 7 (<i>Reciprocating Holder</i>)	214
Gambar 13.1. Alat Uji Disolusi Tablet (Erweka)	239
Gambar 13.2. Alat Uji Disolusi Tablet Jenis 1 (Keranjang) dan Jenis 2 (Dayung/ <i>peddle</i>)	240

DAFTAR TABEL

Tabel 2.1. Contoh eksipien sebagai pengisi.....	21
Tabel 2.2. Contoh eksipien sebagai pengikat.....	23
Tabel 2.3. Contoh eksipien sebagai penghancur.....	25
Tabel 2.4. Contoh eksipien sebagai pelincir	26
Tabel 2.5. Contoh eksipien sebagai pelicin.....	27
Tabel 2.6. Contoh eksipien sebagai pewarna.....	28
Tabel 2.7. Contoh eksipien sebagai perasa dan pengaroma	29
Tabel 2.8. Contoh eksipien sebagai pemanis	30
Tabel 2.9. Contoh eksipien sebagai surfaktan.....	30
Tabel 2.10. Contoh eksipien sebagai agen pengendali pelepasan obat	31
Tabel 3.1. Pemilihan pengikat, metode granulasi dan konsentrasi yang digunakan.....	42
Tabel 6.1. Bahan-bahan pengikat untuk membentuk granul	104
Tabel 8.1. Proses untuk peletisasi dan preparasi inti multipartikulat.....	147
Tabel 10.1. Tabel daftar Organoleptik.....	177
Tabel 12.1. Daftar Penggunaan Pengawet Tunggal.....	218
Tabel 12.2. Daftar Penggunaan Pengawet Campuran/ Kombinasi.....	220
Table 13.1. Penerimaan 1 Uji Disolusi Tablet Pelepasan Segera	242
Tabel 13.2. Penerimaan 2 Untuk <i>Prooled</i> Sample	243
Tabel 14.1. Protokol proses validasi tablet	255

BAB 1

PENGANTAR SEDIAAN TABLET

Oleh Ernoviya

1.1 Pendahuluan

Sediaan tablet mengacu pada bentuk sediaan padat yang terdiri dari bahan obat, baik dengan atau tanpa bahan tambahan. Bab 1 akan didedikasikan untuk pemeriksaan signifikansi, bentuk, dimensi, dan kategorisasi tablet. Tablet dapat dikategorikan menurut proses pembuatannya dan tujuan yang dimaksudkan. Sediaan tablet mencakup beragam bahan aktif dan komponen tambahan, masing-masing memiliki fungsi berbeda.

1.2 Defenisi, Bentuk dan Ukuran

1. Defenisi

Umumnya tablet adalah obat berbentuk padat yang terdiri dari bahan aktif dan mungkin mengandung bahan pembantu atau eksipien tambahan. Pembahasan ini juga akan memaparkan berbagai definisi yang bersumber dari berbagai referensi :

a. Farmakope Indonesia edisi III (1979)

Tablet adalah bentuk sediaan oral padat yang diproduksi melalui kompresi, sehingga menghasilkan bentuk datar atau bulat dengan dua permukaan datar atau cembung. Obat ini terdiri dari satu atau lebih obat, bersama dengan bahan tambahan opsional. Bahan tambahan yang digunakan mempunyai potensi untuk berfungsi sebagai bahan pengisi, bahan rasi, bahan pengikat, pelumas, bahan pembasah, atau zat lain yang sesuai. (Depkes RI, 1979)

- b. Farmakope Indonesia edisi IV (1995)
Tablet adalah formulasi farmasi padat yang terdiri dari komponen obat aktif, baik dengan atau tanpa bahan tambahan inert yang disebut bahan pengisi. (Depkes RI, 1995)
- c. United State Pharmacopoeia (USP 35 NF 30, 2012)
Tablet mewakili formulasi farmasi padat dimana bahan aktif dicampur dengan berbagai eksipien dan kemudian dikompresi untuk menghasilkan bentuk sediaan akhir. (*United State Pharmacopoeia*. 35/30, 2012)
- d. British Pharmacopoeia (2013)
Tablet adalah formulasi padat yang terdiri dari satu atau lebih zat aktif dalam suatu bentuk sediaan satuan. (*British Pharmacopoeia Commission*, 2013)
- e. European Pharmacopoeia edisi VII (2011)
Tablet adalah formulasi farmasi padat yang terdiri dari dosis tunggal satu atau lebih zat aktif. Tablet ini biasanya diproduksi dengan mengompresi butiran dengan volume yang sama. (*European Pharmacopoeia*. VII, 2011)
- f. The International Pharmacopoeia (2011)
Tablet adalah jenis bentuk sediaan farmasi padat yang biasanya diproduksi dengan mengompresi satu atau lebih bubuk atau butiran. Produk mungkin tidak mengandung garam atau tidak memiliki lapisan. (*The International Pharmacopoeia*, 2011)
- g. Ilmu meracik obat (Anief. M., 1996)
Tablet adalah bentuk sediaan padat yang dikompresi, berbentuk pipih atau bikonveks, biasanya bulat, dan terdiri dari satu atau lebih obat, dengan atau tanpa komponen tambahan. (Anief, 1996)

- h. Teknologi Farmasi Sediaan Tablet : dasar-dasar praktis (Siregar, C.J.P., dan Wikarsa, S., 2010)
Tablet adalah bentuk sediaan padat yang dikompresi, berbentuk datar atau bikonveks. Biasanya berbentuk bulat dan mengandung satu atau lebih obat, bersama dengan bahan tambahan opsional. (Siregar, CJP. dan Wikarsa, 2010)

2. Bentuk dan Ukuran

a. Bentuk

Tablet memperlihatkan beragam konfigurasi geometris, termasuk namun tidak terbatas pada: silinder, kubus, cakram, bulat, batang, berbentuk telur/peluru, datar/bulat, oval, cincin, segitiga, persegi panjang, segi lima, polihedral, persegi panjang diantara yang lain.

b. Ukuran

Menurut berbagai sumber ukuran tablet adalah sebagai berikut :

- 1) R. Voigt: garis tengah pada umumnya 15-17mm, bobot tablet pada umumnya 0,1g-1g (voigh,1994)
- 2) Lachman : tablet oral biasanya berukuran 3/16-1/2 inci, berat tablet berkisar antara 120-700mg $\geq$ 800 mg, diameternya $\frac{1}{4}$ -7/6 inci. (Lavhman, C.L., lieberman, H.A dan kanig, J 1994)
- 3) Dom martin : ukuran tablet 1/8-1 1/5 inci.
- 4) Farmakope indonesia edisi III dan formularium nasional kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari 1/3 kali tebal tablet (Depkes RI, 1978)

1.3 Keuntungan, Keterbatasan Dan Sifat Sediaan Tablet

Tablet telah mendapatkan popularitas yang signifikan dan digunakan secara luas sebagai formulasi farmasi, menunjukkan kemanjuran, kenyamanan, dan kesesuaiannya untuk pemberian oral. Hal ini menunjukkan bahwa tablet memiliki banyak keunggulan. Manfaat formulasi tablet, yang disintesis dari berbagai sumber ilmiah, meliputi :

1. Kemudahan dalam pemberian dosis yang seragam, bila tablet Objek tersebut dapat dibagi menjadi beberapa segmen dan didistribusikan kepada anak-anak.
2. Tablet memiliki karakteristik yang membuatnya sangat portabel, mudah digunakan, ukurannya kompak, relatif stabil, hemat biaya dibandingkan dengan bentuk pengobatan alternatif, dan nyaman untuk dikonsumsi pasien.
3. Formulasi tablet tidak mengandung alkohol.
4. Pencegahan kontak langsung antara dua atau lebih zat aktif yang tidak kompatibel dapat dilakukan melalui praktik tablet berlapis, dimana setiap lapisan mengandung satu tablet yang tidak kompatibel. Metode yang efektif untuk menutupi rasa pahit atau rasa obat yang tidak enak adalah dengan mengaplikasikan lapisan pelindung yang sesuai, yang biasa disebut pelapis.
5. Teks pengguna tidak berisi informasi apa pun untuk ditulis ulang. Berbagai formulasi sediaan tablet dapat dikembangkan untuk mengatur pelepasan zat aktif. Formulasi ini antara lain meliputi sediaan lepas lambat, tablet salut enterik, dan oros.
6. Teks pengguna tidak memberikan informasi apa pun untuk ditulis ulang secara akademis. Formulasi tablet dianggap lebih menguntungkan untuk produksi skala besar dibandingkan dengan bentuk sediaan oral lainnya karena

kompatibilitasnya dengan mesin berkapasitas besar. Formulasi tablet menunjukkan sifat stabilitas kimia, mekanik, dan mikrobiologis yang unggul dibandingkan dengan bentuk sediaan oral lainnya. Topik diskusi berkaitan dengan terbatasnya kapasitas penyimpanan tablet dan kesederhanaan tindakan pengendalian kualitas. Secara umum, pendekatan yang paling hemat biaya dan nyaman untuk pengemasan dan pengangkutan formulasi tablet sedang dieksplorasi.

Selain manfaat yang terkait dengan tablet yang lebih besar, penting untuk mengetahui keterbatasan yang melekat pada formulasi tablet. Keterbatasan yang terkait dengan formulasi tablet, sebagaimana dirangkum dari berbagai sumber, mencakup aspek-aspek berikut :

7. Zat aktif tertentu mungkin menimbulkan tantangan ketika mencoba memformulasikannya menjadi bentuk sediaan padat. Hal ini dapat disebabkan oleh faktor-faktor seperti sifat amorf atau rendahnya kepadatan zat aktif, seperti yang ditunjukkan pada kapas.
8. Zat yang menunjukkan keterbasahan, ketidaklarutan, atau kelarutan terbatas yang rendah menimbulkan tantangan dalam proses formulasi. - Efek farmakologis dari obat ini muncul lebih lambat dibandingkan dengan sediaan parenteral, larutan oral, dan kapsul.
9. Zat aktif dikemas dalam tablet dalam keadaan cair yang sangat pekat. Formulasi ini sangat relevan untuk diberikan pada pasien anak-anak, individu dengan kondisi medis parah, dan pasien lanjut usia yang mengalami kesulitan menelan, suatu kondisi yang dikenal sebagai disfagia.
10. Pasien yang menjalani terapi radiasi mengalami kesulitan dalam menelan obat.

Tablet terkompresi dirancang dan diformulasikan secara khusus untuk memfasilitasi pemberian oral berbagai zat

aktif secara optimal, memastikan penyajian dan waktu yang tepat, serta menjaganya dari interaksi prematur dengan organ target reseptor. Formulasi bentuk sediaan tablet dipengaruhi oleh sifat fisik dan kimia bahan aktif. Selain itu, khasiat bahan aktif dipengaruhi oleh faktor-faktor seperti desain fisik, proses pembuatan, dan komposisi senyawa bahan aktif. Untuk mematuhi standar fisik dan biologis, tablet yang dihasilkan harus memiliki sifat tertentu yang dianggap dapat diterima :

11. Kokoh dan tahan terhadap benturan dan goresan selama pembuatan, pengemasan, transportasi dan penggunaan. Sifat ini diukur dengan uji kekerasan dan kerapuhan tablet
12. Setiap tablet memiliki berat dan kandungan bahan aktif yang seragam. Hal ini diuji dengan uji keseragaman bobot dan keseragaman isi
13. Bahan aktif dalam formulasi tablet memenuhi bioavailabilitas. Diuji dengan uji penghancuran dan uji disolusi
14. Sediaan tablet mempunyai tampilan yang menarik serta mempunyai bentuk, warna dan tanda-tanda lain yang diperlukan untuk mengenali sediaan tablet
15. Mempertahankan semua sifat fungsional termasuk stabilitas fisik, kimia dan kapasitas dosis tablet (Siregar, CJP. dan Wikarsa, 2010) (Hadisoewignyo, Lannie dan Achmad, 2016)

1.4 Penggolongan Sediaan Tablet

Berdasarkan tinjauan komprehensif literatur ilmiah yang relevan, terbukti bahwa formulasi tablet dapat dibedakan berdasarkan proses pembuatannya dan tujuan penerapannya.

1. Berdasarkan pembuatan

Berdasarkan prinsip pembuatannya sediaan tablet dibedakan sebagai berikut :

a. Tablet cetak

Tablet cetak terdiri dari komponen obat dan bahan tambahan, biasanya menggabungkan bubuk laktosa dan sukrosa dalam perbandingan berbeda. Massa bubuk dibasahi dengan etanol dengan konsentrasi besar. Konsentrasi etanol bergantung pada kelarutan bahan aktif dan bahan pengisi dalam sistem pelarut, selain kekerasan tablet yang diinginkan. Bahan bubuk basah dikompres secara perlahan ke dalam rongga cetakan dengan menggunakan tenaga minimal, kemudian diekstraksi dan dilakukan proses pengeringan

b. Tablet kempa

Tablet kempa dibuat dengan memberikan tekanan tinggi pada serbuk atau granul kering menggunakan mesin tablet

2. Berdasarkan tujuan penggunaan

Berdasarkan tujuan penggunaannya sediaan tablet dibedakan sebagai berikut :

a. Tablet untuk saluran cerna

Tablet yang dimaksud adalah obat yang diberikan secara oral yang ditujukan untuk aplikasi sistemik atau topikal pada saluran pencernaan, yang secara khusus menargetkan lambung dan usus. Tablet yang termasuk dalam kategori khusus ini adalah :

1) Tablet kempa/tablet standar/tablet kempa konvensional

Tablet terkompresi/tablet standar/tablet terkompresi tradisional adalah tablet tidak bersalut yang dibuat menggunakan siklus kompresi tunggal dan biasanya terdiri dari satu atau beberapa bahan aktif dengan tambahan bahan pembantu/pembawa.

2) Tablet multikempa

Tablet multi-kompresi mengacu pada tablet yang diproduksi menggunakan beberapa siklus kompresi. Tablet multi-kompresi, juga dikenal sebagai tablet multi-lapis, terdiri dari dua lapisan atau lebih. Salah satu tujuan utama produksi tablet salut adalah untuk memfasilitasi pemisahan komponen obat yang tidak tercampur, sekaligus berpotensi meningkatkan pelepasan zat aktif secara berkelanjutan atau meningkatkan daya tarik estetika tampilan tablet.

a) Tablet salut kempa

Tablet yang dimaksud adalah produk farmasi beraroma yang dibentuk melalui kompresi butiran tambahan di sekitar inti pusat, sehingga menghasilkan pengembangan lapisan luar seperti film. Tablet jenis ini biasa disebut tablet salut kering.

b) Tablet kerja cepat

Tablet ini dirancang dengan banyak lapisan, dimana satu lapisan segera melepaskan bahan aktif atau lapisannya, yang dengan cepat hancur di lingkungan lambung. Pada saat yang sama, lapisan lain diformulasikan secara khusus untuk larut dalam saluran usus.

c) Tablet lepas-lambat diperpanjang

Tablet yang dimaksud diformulasikan sebagai bentuk sediaan terkompresi dengan tujuan melepaskan bahan aktifnya secara bertahap dalam jangka waktu yang lama. Tablet menunjukkan permulaan yang cepat dari respons terapeutik awal yang diinginkan dan

mempertahankan respons ini pada konsentrasi awal untuk durasi yang diperlukan setelah periode kerja yang ditentukan

d) Tablet salut enterik

Tablet yang dimaksud adalah tablet terkompresi konvensional yang telah dilapisi dengan bahan inert yang menunjukkan ketahanan terhadap pelarutan dalam cairan lambung, atau asam. Namun, tablet ini dirancang untuk melepaskan zat aktifnya dan mengalami disintegrasi khususnya di dalam usus, yang ditandai dengan lingkungan yang lebih mendasar.

3) Tablet salut gula/coklat

Benda-benda tersebut di atas adalah tablet kempa konvensional yang telah dibungkus dengan beberapa lapisan tipis larutan gula, baik berwarna maupun tidak berwarna.

a) Tablet salut film

Tablet yang dimaksud adalah tablet terkompresi tradisional yang telah dilapisi dengan lapisan tipis polimer tidak aktif yang dilarutkan dalam pelarut yang sesuai dan kemudian didehidrasi.

b) Tablet Kunyah

Merupakan tablet kempa yang di desain untuk di kunyah sebelum di telan

b. Tablet untuk rongga mulut

Tablet ini dihantarkan kedalam rongga mulut. Jenis tablet yang termasuk kategori ini adalah :

1) Tablet bukal dan tablet sub lingual

Tablet yang dipertimbangkan diformulasikan secara khusus untuk diberikan secara oral dan disimpan di dalam rongga bukal, memungkinkan penyerapan langsung bahan aktif oleh mukosa mulut. Tablet bukal ditempatkan secara strategis di rongga bukal, khususnya di antara pipi dan gusi, dengan tujuan agar tablet tersebut mengalami disintegrasi dan pembubaran secara bertahap. Tablet sublingual diberikan dengan menempatkannya di bawah lidah, di mana tablet tersebut larut dan memfasilitasi penyerapan obat secara cepat melalui mukosa mulut, sehingga mempercepat timbulnya kerja obat. Kedua kategori tablet ini cocok untuk zat aktif yang rentan terhadap degradasi oleh asam lambung dan/atau memiliki penyerapan terbatas melalui saluran pencernaan.

2) Tablet kulum (tablet isap)

Tablet yang dimaksud diformulasikan sebagai benda padat berbentuk cakram yang mengandung zat aktif dan zat yang memberikan rasa dan aroma yang menyenangkan. Tablet ini dirancang khusus untuk larut dengan kecepatan lambat, sehingga menghasilkan efek lokal pada mukosa mulut. Tablet obat ini biasa disebut tablet hisap..

c. Tablet untuk komponen sediaan racikan obat

Jenis tablet golongan ini adalah :

1) Tablet dispensing

Kain tempa bertujuan mencampur formulasi padat dan cair. Biasanya, eksipien tablet dilarutkan dalam air untuk menghasilkan larutan transparan.

2) Tablet triturat

Tablet terkompresi memiliki tujuan serupa dengan tablet penyalur, karena ukurannya kompak, biasanya berbentuk silinder, dan digunakan untuk memberikan zat aktif dalam jumlah akurat dalam komposisi farmasi. Seringkali mengandung zat aktif kuat yang menunjukkan tingkat toksisitas tinggi.

d. Tablet untuk injeksi

Tablet tersebut di atas merupakan tablet kempa yang tersusun dari bahan-bahan yang mudah larut atau larut seluruhnya dalam air, biasa disebut tablet sublingual. Tujuannya adalah untuk memfasilitasi pembubaran tablet dalam air steril untuk injeksi, sehingga menciptakan formulasi injeksi subkutan yang baru.

e. Tablet yang dilarutkan dalam air kemudian diminum

Tablet yang dimaksud biasanya disebut sebagai tablet effervescent, yang ditandai dengan bentuk terkompresi konvensional yang menghasilkan busa, khususnya dengan melepaskan karbon dioksida saat bersentuhan dengan air. Dianjurkan untuk membiarkan tablet larut sepenuhnya dalam air sebelum dikonsumsi. Emisi karbon dioksida disebabkan oleh adanya unsur asam dan basa di dalam tablet. Konstituen ini mempunyai potensi untuk memfasilitasi disintegrasi atau pembubaran tablet secara cepat, sekaligus menyembunyikan rasa komponen aktif yang tidak enak.

f. Tablet untuk rongga tubuh lainnya

Jenis tablet golongan ini adalah :

1) Tablet vaginal

Tablet telah diformulasikan secara khusus untuk mengalami pelarutan dan selanjutnya melepaskan bahan aktif di dalam rongga vagina. Tablet didesain dalam bentuk benda bulat telur atau buah pir, sehingga memudahkan retensinya di dalam rongga vagina. Tujuannya adalah untuk memberikan agen terapeutik seperti senyawa antibakteri, antiseptik, atau astringen untuk pengobatan infeksi vagina, atau sebagai alternatif, untuk memberikan steroid untuk penyerapan sistemik. Eksipien tablet merupakan suatu zat yang ditandai dengan laju disolusi yang lambat dalam cairan vagina.

2) Tablet rektal

Tablet ini diformulasikan khusus untuk pemberian rektal atau anal. Tujuan dari pendekatan terapeutik ini umumnya mencakup pencapaian penyerapan dan eliminasi sistemik, serta pengelolaan gejala penyakit lokal.

g. Tablet untuk ditanam

Tablet implan, juga dikenal sebagai tablet yang dirancang dan diproduksi secara aseptik, ditujukan khusus untuk implantasi subkutan pada hewan dan manusia. Tablet ini dirancang untuk mempertahankan laju pelepasan zat aktif yang konsisten dalam jangka waktu yang lama, mulai dari sekitar satu bulan hingga berpotensi selama satu tahun.

- h. Tablet untuk menegakkan diagnosis
Produk farmasi tersebut di atas biasa disebut sebagai pil diagnostik, yang dirancang khusus untuk tujuan mengidentifikasi dan mendiagnosis kondisi medis tertentu. (Siregar, CJP. dan Wikarsa, 2010)
(Hadisoewignyo, Lannie dan Achmad, 2016)

DAFTAR PUSTAKA

- Anief, M. 1996. *Ilmu Meracik obat*. Revisi. Yogyakarta: Gadjah Mada University Press.
- British Pharmacopoeia Commission*. 2013. London: The Pharmaceutical Press.
- Depkes RI. 1978. *Formularium nasional*. II. Jakarta.
- Depkes RI. 1979. *Farmakope Indonesia Edisi III*. Jakarta.
- Depkes RI. 1995. *Farmakope Indonesia edisi IV*. Jakarta.
- European Pharmacopoeia*. VII. 2011.
- Hadisoewignyo, Lannie dan Achmad, F. 2016. *Sediaan Solid*. Revisi. Jogjakarta: Pustaka Pelajar.
- Lachman, C.L., Lieberman, H.A., dan Kanig, J, L. 1994. *Teori dan Praktek Farmasi Industri*. III. Jakarta: Universitas Indonesia Press.
- Siregar, CJP. dan Wikarsa, S. 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet : dasar-dasar praktis*. Jakarta: EGC.
- The International Pharmacopoeia*. 2011. World Health Organization.
- United State Pharmacopoeia*. 35/30. 2012. Marylan: The United States Pharmacopeial Convention.
- Voigh, R. 1994. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Jogjakarta: Gajah Mada University press.

BAB 2

BAHAN BAKU DALAM PEMBUATAN TABLET

Oleh Maria Elvina Tresia Butar-Butar

2.1 Pendahuluan

Bahan baku dalam pembuatan tablet terdiri dari Bahan Aktif Farmasi (BAF) atau obat dan eksipien. Eksipien merupakan bagian integral dari produk tablet yang diperlukan dalam pembuatan dan juga kinerja obat. Jadi, seorang formulator harus memiliki pengetahuan yang tepat mengenai eksipien untuk sediaan tablet agar tablet yang dihasilkan memiliki efektivitas yang optimal. Obat-obatan sangat jarang diberikan dalam zat kimia murni dan selalu diberikan dalam bentuk sediaan yang diformulasikan dengan bahan aktif farmasi dan bahan tidak aktif. Bahan farmasi yang tidak aktif secara terapeutik ini dikenal sebagai eksipien. Klasifikasi fungsional eksipien untuk tablet bersifat kualitatif, luas, dan deskriptif. Eksipien dapat digunakan dengan berbagai cara atau untuk berbagai tujuan dalam sediaan farmasi, oleh sebab itu diperlukan atribut bahan yang berbeda untuk mencapai kinerja yang diinginkan. Dalam kebanyakan kasus, tidak perlu menggunakan semua eksipien untuk tablet karena beberapa eksipien memiliki dua fungsi atau lebih. Misalnya, pati adalah eksipien multi-fungsi untuk tablet. Pati dapat berfungsi sebagai pengikat dan disintegan.

2.2 Definisi Eksipien

Eksipien adalah zat tidak aktif selain bahan aktif farmasi yang digunakan dalam formulasi produk farmasi untuk

memberikan fungsionalitas pada formulasi. Fungsi eksipien yang diinginkan adalah menjamin sifat biofarmasi dan fisikokimia yang diperlukan dari produk farmasi. Selain itu, eksipien untuk tablet juga dikenal sebagai zat tambahan.

Menurut *British Pharmacopoeia* (BP), "Eksipien adalah konstituen produk obat yang bukan merupakan zat aktif. Bahan pembantu, penstabil, pengawet antimikroba, pengisi, dan antioksidan adalah eksipien" (British Pharmacopoeia, 2016)

2.3 Klasifikasi Eksipien

2.3.1 Eksipien standar

Ini adalah zat tidak aktif yang bersifat kompendial atau non-kompendial. Misalnya, laktosa sebagai pengisi dan Magnesium Stearat sebagai pelumas, dan lain-lain. Di sini, kompendial berarti eksipien diindeks dalam farmakope (Elder *et al.*, 2016).

2.3.2 Eksipien campuran

Ini adalah campuran fisik sederhana dari dua atau lebih eksipien kompendial atau non-kompendial. Eksipien campuran dapat berupa cairan atau padat. Misalnya, Opadry, Opadry II, dan Eudragit (*Grades*), dan lain-lain (Elder *et al.*, 2016).

2.3.3 Eksipien yang diproses kembali

Ini adalah kombinasi dari dua atau lebih eksipien kompendial atau non-kompendial dengan berbagai metode seperti granulasi, ekstrusi lelehan, pengeringan semprot, penggilingan, dan lain-lain. Sebagai contoh, Cellactose® 80 (75% alfa-laktosa monohidrat dengan 25% bubuk selulosa), StarLac® (85% alfa-laktosa monohidrat dan 15% pati jagung (maize starch)) Ludipress, (kombinasi tiga eksipien: laktosa sebagai pembawa dan pengisi, zat pengikat Kollidon® 30, dan zat penghancur Kollidon® CL) (Elder *et al.*, 2016).

2.3.4 Eksipien berdasarkan asalnya

1. Sumber hewani: seperti Laktosa, Asam stearat, Gelatin, Lilin lebah, dan Lanolin dan lain-lain.
2. Sumber nabati: seperti Pati, Peppermint, Guar gum, dan Akasia, dan lain-lain.
3. Sumber mineral: seperti Kalsium fosfat, Silika, Asbes, Talk, Kaolin, dan Parafin, dan lain-lain.
4. Sumber sintetis: seperti asam borat, asam laktat, sakarin, polisorbat, povidon, dan polietilen glikol, dan lain-lain (Abrantes *et al.*, 2016).

2.3.5 Eksipien berdasarkan fungsinya

Eksipien terdiri dari beberapa jenis, seperti pengikat, pengisi, disintegran, pelumas, glidant, bahan pembasah, pelarut, bahan pensuspensi, pengemulsi, antioksidan, pengawet, pemanis, penstabil, pelapis, surfaktan, pewarna, dan perasa (Abrantes *et al.*, 2016).

2.3.6 Eksipien berdasarkan sifat kimia

1. Bahan organik dan garamnya: misalnya, Manitol sebagai pengencer.
2. Eksipien anorganik: seperti kalsium fosfat sebagai pengisi, dan oksida besi sebagai pigmen.
3. Eksipien polimer: yang dapat sepenuhnya sintetis atau berasal dari alam seperti hipromelosa.

2.4 Karakteristik Eksipien Tablet

Eksipien yang ideal harus memiliki karakteristik berikut:

1. Eksipien harus bersifat inert secara fisiologis.
2. Stabil secara fisik dan kimiawi secara tunggal dan dalam kombinasi dengan obat atau eksipien lain dalam suatu formulasi.

3. Tersedia secara komersial dalam tingkat kimia dan fisik yang dapat diterima.
4. Kompatibel dengan obat.
5. Tidak beracun dan dapat diterima oleh FDA atau badan pengawas.
6. Seharusnya memiliki sifat organoleptik yang dapat diterima seperti tidak berwarna atau berwarna putih hingga putih pudar, tidak berbau.
7. Ekonomis (cukup rendah).
8. Bebas dari kotoran dan bahaya mikroba.
9. Tidak kontraindikasi.
10. Tidak menghambat ketersediaan hayati obat (Abrantes *et al.*, 2016).

2.5 Eksipien Tablet

Eksipien yang diperlukan untuk membuat sediaan tablet, yaitu sebagai berikut:

2.5.1 Pengisi (*Diluents*)

Pengisi merupakan eksipien penting dalam sediaan tablet, yaitu untuk meningkatkan berat atau volume tablet.

2.5.2 Pengikat (*Binders*)

Pengikat merupakan eksipien penting dalam sediaan tablet untuk memfasilitasi penggumpalan serbuk menjadi granul.

2.5.3 Penghancur (*Disintegrants*)

Penghancur merupakan eksipien penting dalam tablet untuk membantu pemecahan atau disintegrasi bentuk (tablet) menjadi fragmen kecil.

2.5.4 Pelincir (*Lubricants*)

Pelincir merupakan eksipien penting dalam tablet untuk mengurangi gaya gesekan antara partikel-partikel serta partikel dan permukaan die saat proses pengempaan.

2.5.5 Pelicin (*Glidant*)

Pelicin berfungsi untuk meningkatkan sifat alir butiran partikel.

2.5.6 Zat pewarna (*Coloring agent*)

Zat pewarna berfungsi untuk memberikan warna atau sebagai pigmen atau bahan pelapis.

2.5.7 Perasa (*Flavoring agent*)

Perasa hanya digunakan pada beberapa jenis tablet, seperti tablet kunyah atau tablet yang dapat didispersikan atau pada suspensi penyalut untuk tablet yang berbau tidak sedap, seperti tablet Amlodipine + Olmesartan Medoxomil.

2.5.8 Pemanis (*Sweetner or Sweetening agent*)

Pemanis terutama digunakan pada tablet kunyah atau tablet sublingual atau tablet hisap.

2.5.9 Surfaktan (*Surfactant*)

Surfaktan digunakan untuk tablet dengan kelarutan rendah untuk meningkatkan daya pembasahandan deagregasi partikel obat agar mendapatkan kelarutan yang cepat dan lebih baik.

2.5.10 Agen pengubah pelepasan (*Release-Modifying Agent*)

Terutama digunakan untuk mengontrol pelepasan obat dalam formulasi pelepasan yang dimodifikasi (tablet lepas lambat atau tablet lepas terkendali).

2.5.11 Bahan pelapis (*Coating materials*)

Pembentuk film yang dapat bersifat enterik atau non-enterik, seperti pelarut (*solvent*), pemlastis (*plasticizer*), pewarna (*colorant*) (Joshi dan Duriez, 2004).

2.6 Eksipien Tablet dan Contohnya

2.6.1 Pengencer/Pengisi/Bulking Agent (*Diluents/ Fillers/ Bulking Agents*)

Menurut USP, pengencer adalah komponen yang dimasukkan ke dalam bentuk sediaan tablet untuk meningkatkan volume atau berat bentuk sediaan.

Pengencer adalah pengisi yang dirancang untuk membentuk curah tablet yang diperlukan ketika dosis obat itu sendiri tidak memadai untuk menghasilkan curah ini.

Selain itu, pengencer juga dikenal sebagai Bahan Pengisi atau Bahan Penggumpal. Alasan lain untuk memberikan sifat tablet yang lebih baik seperti memberikan kohesi yang lebih baik, meningkatkan aliran, memungkinkan pembuatan kompresi langsung, dan menyesuaikan ketebalan atau berat tablet. Catatan yang paling penting adalah bahwa hanya pengencer yang disesuaikan dengan jumlah total obat aktif setelah perhitungan potensi. Pengencer adalah eksipien penting untuk tablet dengan berat yang kecil (Giorgio dan Patrizia, 2003).

Tabel 2.1. Contoh eksipien sebagai pengisi

<i>Microcrystalline Cellulose [trade name: Avicel 101, 102, 200; Celex, MCC Sanaq],</i>	<i>Sorbitol</i>	<i>Maltose</i>	<i>Cellulose Acetate</i>
<i>Powdered Cellulose [5–40% for wet granulation and 10–30% for dry granulation]</i>	<i>Sucrose</i>	<i>Maltodextrin</i>	<i>Corn Syrup</i>
<i>Anhydrous Lactose</i>	<i>Compressible Sugar (20–60% for chewable tablets)</i>	<i>Kaolin</i>	<i>Pregelatinized Starch and Corn Starch</i>
<i>Lactose Monohydrate</i>	<i>Confectioner's Sugar (10–50%)</i>	<i>Calcium Phosphate, Dibasic, Dihydrate</i>	<i>Corn Syrup Solids</i>
<i>Spray-Dried Lactose</i>	<i>Sugar Spheres</i>	<i>Tribasic Calcium Phosphate</i>	<i>Erythritol (30.0–90.0%)</i>
<i>Mannitol [preferable for chewable tablet]</i>	<i>Dextrates</i>	<i>Calcium Sulfate</i>	<i>Ethylcellulose (1.0–3.0%)</i>

<i>Starch</i>	<i>Dextrin</i>	<i>Cellaburate</i>	<i>Ethyl Acrylate and Methyl Methacrylate Copolymer Dispersion</i>
<i>Pregelatinized Starch</i>	<i>Dextrose</i>	<i>Calcium Lactate</i>	<i>Fructose</i>
<i>Maize Starch</i>	<i>Calcium Phosphate, Dibasic, Anhydrous</i>	<i>Cellulose Acetate</i>	<i>Isomalt</i>
<i>Corn Starch</i>	<i>Calcium Carbonate</i>	<i>Silicified Microcrystalline Cellulose,</i>	<i>Alpha-Lactalbumin</i>
<i>Amino Methacrylate Copolymer</i>	<i>Amino Methacrylate Copolymer</i>	<i>Amino Methacrylate Copolymer</i>	<i>Hydroxypropyl Pea Starch</i>

(Sumber: Sandesh *et al.*, 2016)

2.6.2 Pengikat (*Binders*)

Menurut USP, pengikat tablet dan kapsul adalah zat yang dimasukkan ke dalam formulasi untuk memfasilitasi aglomerasi serbuk menjadi butiran selama pencampuran dengan cairan pengikat, seperti air, campuran hidroalkohol, atau pelarut lainnya.

Pengikat tablet atau bahan pengikat adalah zat yang ditambahkan baik dalam bentuk kering atau cair selama granulasi basah untuk membentuk butiran atau untuk meningkatkan kompaktibilitas tablet yang dikompresi secara langsung.

Pengikat adalah bahan yang digunakan untuk memberikan kualitas kohesif pada bahan bubuk yang disebut sebagai pengikat

atau granulator. Bahan pengikat memberikan kekompakan pada formulasi tablet yang memastikan tablet tetap utuh setelah dikompresi, serta meningkatkan kualitas aliran bebas dengan formulasi butiran dengan kekerasan dan ukuran yang diinginkan. Pengikat adalah eksipien penting untuk tablet (Sandesh *et al.*, 2016).

Tabel 2.2. Contoh eksipien sebagai pengikat

<i>Polyvinylpyrrolidone [grade: Povidone K-15, K-30, K-60, K-90 (trade name: Kollidon®)]</i>	<i>Hydroxyethyl methyl Cellulose</i>	<i>Magnesium Aluminum Silicate (2.0 – 10.0%)</i>	<i>Compressible sugar (5–20% as a dry binder in tablet formulations)</i>
<i>Copovidone (2.0 – 5.0 % in direct compression and 2.0 – 5.0% in wet granulation)</i>	<i>Calcium carboxymethyl cellulose/ Calcium cellulose glycolate /Carmellosum calcium (5-15%)</i>	<i>Maltodextrin (2–40% for direct compression and 3–10% for wet granulation)</i>	<i>Zein (30% for wet granulation)</i>
<i>Carbomer (0.75 – 3.0%)</i>	<i>Guar Galactomannan/ Guar Gum (up to 10.0%)</i>	<i>Methylcellulose (1.0–5.0%)</i>	<i>Gelatin (1–3% for wet mix)</i>
<i>Corn Starch and Pregelatinized Starch (Commercially known as STARCH 1500)</i>	<i>Ethylcellulose</i>	<i>Dextrates</i>	<i>Polymethacrylates (10–35 % for dry mix and 15–35 % as a solution and 4.5–10.5% w/w solids)</i>

<i>Pregelatinized starch (5-10%)</i>	<i>Chitosan Hydrochloride</i>	<i>Polyethylene Oxide (5.0 – 85.0%)</i>	<i>Sorbitol (2–10% for wet mix)</i>
<i>Carboxymethylcellulose Sodium, Carmellose Sodium (1.0–6.0%)</i>	<i>Dextrin</i>	<i>Povidone (0.5 – 5.0%)</i>	<i>Glucose (2–25% for wet mix)</i>
<i>Hypromellose/hydroxypropyl methylcellulose (HPMC), Methocel (2-5%)</i>	<i>Low-Substituted Hydroxypropyl Cellulose</i>	<i>Sodium Alginate (1.0 – 3.0%)</i>	<i>Sodium alginate (1–3% for wet mix)</i>
<i>PEG (Polyethylene Glycol)</i>	<i>Hydroxypropyl Starch</i>	<i>Starch (3–20% w/w usually 5–10%)</i>	<i>Zein</i>
<i>Hydroxyethyl Cellulose</i>	<i>Ceratonina (0.15 – 0.75 %)</i>	<i>Liquid Glucose (5.0 – 10.0%)</i>	<i>Acacia (1.0 – 5.0%)</i>
<i>Hydroxypropyl Cellulose (2.0 – 6.0%)</i>	<i>Inulin</i>	<i>Sucrose (2–20% dry granulation and 50–67% wet granulation)</i>	

(Sumber: Sandesh *et al.*, 2016)

2.6.3 Penghancur (*Disintegrants*)

Disintegran adalah zat atau campuran zat yang ditambahkan ke dalam tablet untuk memfasilitasi pemecahan atau disintegrasi menjadi unit-unit kecil/fragmen dan memungkinkan zat obat cepat larut.

Menurut USP, disintegran adalah komponen fungsional yang ditambahkan ke dalam formulasi untuk mendorong disintegrasi yang cepat menjadi unit-unit yang lebih kecil dan memungkinkan zat obat larut lebih cepat.

Ketika disintegran bersentuhan dengan air atau cairan lambung atau usus, disintegran akan menyerap cairan tersebut dan mulai membengkak, larut, atau membentuk gel. Hal ini menyebabkan struktur tablet pecah dan hancur, membuat permukaan yang lebih luas untuk meningkatkan pelarutan zat obat. Disintegran adalah eksipien penting untuk tablet.

Contoh disintegran yang umum dan paling banyak digunakan adalah L-HPC (*Low-Substituted Hydroxypropyl Cellulose*), Selulosa Mikrokristalin, Pati Pregelatinisasi Termodifikasi, dan lain-lain.

Contoh Super-disintegran adalah *Crospovidone* (nama komersial - Kollidon CL) [povidone ikatan silang], *Croscarmellose Sodium* (Nama dagang Ac-Di-Sol, Primellose) [selulosa ikatan silang], *Sodium Starch Glycolate* (Nama dagang Primogel, Explotab) [pati ikatan silang], dan lain-lain (Desai *et al.*, 2016).

Tabel 2.3. Contoh eksipien sebagai penghancur

<i>Crospovidone (2–5%)</i>	<i>Microcrystalline Cellulose (5–15%)</i>
<i>Croscarmellose Sodium</i>	<i>Hydroxypropyl Starch</i>
<i>Low-Substituted Hydroxypropyl Cellulose</i>	<i>Magnesium Aluminum Silicate (2-10%)</i>
<i>Sodium Starch Glycolate</i>	<i>Methylcellulose (2.0–10.0%)</i>
<i>Chitosan Hydrochloride</i>	<i>Sodium Alginate (2.5–10%)</i>
<i>Corn Starch and Pregelatinized Starch</i>	<i>Starch (3–25% w/w)</i>
<i>Calcium Alginate & Calcium Sodium Alginate (<10%)</i>	<i>Pregelatinized Starch (5–10%)</i>
<i>Docusate Sodium (≈ 0.5%)</i>	<i>Calcium carboxymethylcellulose / calcium cellulose glycolate / carmellose calcium (1–15%)</i>

(Sumber: Desai *et al.*, 2016)

2.6.4 Pelincir (*Lubricants*)

Pelincir adalah zat yang tidak beracun dan tidak aktif secara farmakologis yang ditambahkan ke dalam formulasi untuk mencegah adhesi bahan tablet ke permukaan cetakan dan pelubang, mengurangi gesekan antartikel, memfasilitasi pengeluaran tablet dari rongga cetakan, dan dapat meningkatkan laju aliran granulasi tablet.

Menurut USP, pelicin adalah zat yang biasanya digunakan untuk mengurangi gaya gesekan antar partikel dan antara partikel dan permukaan kontak logam pada peralatan manufaktur seperti pelubang tablet dan cetakan yang digunakan dalam pembuatan bentuk sediaan padat. Sebelum pemadatan, pelumas cair dapat diserap ke dalam matriks granul tablet. Pelumas merupakan eksipien penting untuk tablet. Magnesium stearat, *Sodium Lauryl Sulphate*, dan kalsium stearat adalah pelumas yang paling banyak digunakan (Chang dan Chang, 2007)

Tabel 2.4. Contoh eksipien sebagai pelincir

<i>Magnesium stearate</i>	<i>Glyceryl Dibehenate</i>	<i>Polyoxyl 10 Oleyl Ether</i>	<i>Sorbitan Monooleate</i>
<i>Magnesium silicate</i>	<i>Lauric Acid</i>	<i>Polyoxyl 15 Hydroxystearate</i>	<i>Sodium Stearate</i>
<i>Calcium stearate</i>	<i>Glyceryl Monostearate</i>	<i>Polysorbate 40</i>	<i>Sorbitan Monopalmitate</i>
<i>Sodium Lauryl Sulphate</i>	<i>Glyceryl Tristearate</i>	<i>Polyoxyl 20 Cetostearyl Ether</i>	<i>Sorbitan Monostearate</i>
<i>Sodium Stearyl Fumarate</i>	<i>Myristic Acid</i>	<i>Polyoxyl 40 Stearate</i>	<i>Zinc Stearate</i>
<i>Magnesium Lauryl Sulphate</i>	<i>Palmitic Acid</i>	<i>Polysorbate 60</i>	<i>Sorbitan Sesquioleate</i>
<i>Stearic Acid</i>	<i>Poloxamer</i>	<i>Polysorbate 80</i>	<i>Sorbitan trioleate</i>
<i>Calcium Stearate</i>	<i>Polyethylene</i>	<i>Potassium</i>	<i>Talc</i>

	<i>Glycol</i>	<i>Benzoate</i>	
<i>Glyceryl Behenate</i>	<i>Polyethylene Glycol 3350</i>	<i>Sodium Benzoate</i>	<i>Sorbitan Monooleate</i>
<i>Behenoyl Polyoxylglycerides</i>	<i>Polysorbate 20</i>	<i>Sorbitan Monolaurate</i>	<i>Sodium Stearate</i>

(Sumber: Chang dan Chang, 2007)

2.6.5 Pelicin (Glidant / Anticaking Agent)

Glidant adalah zat yang tidak beracun dan tidak aktif secara farmakologis yang digunakan untuk meningkatkan sifat aliran granulasi tablet atau bahan serbuk dengan mengurangi gesekan dan kohesi antartpartikel. Ini selalu ditambahkan dalam keadaan kering selama langkah pelumasan sebelum kompresi.

Menurut USP, *glidant* dan agen *anticaking* digunakan untuk meningkatkan aliran bubuk dan mengurangi penggumpalan atau penggumpalan yang dapat terjadi ketika bubuk disimpan dalam jumlah besar. Selain itu, *glidant* dan agen *anticaking* mengurangi kejadian *bridging* selama pengosongan *hopper* bubuk dan pemrosesan bubuk (Bharate *et al.*, 2010).

Tabel 2.5. Contoh eksipien sebagai pelicin

<i>Colloidal Silicon Dioxide (trade name: Aerosil 200/ Cab-o-sil)</i>	<i>Magnesium Oxide</i>
<i>Talc</i>	<i>Sodium Stearate</i>
<i>Tribasic Calcium Phosphate</i>	<i>Magnesium Silicate</i>
<i>Calcium Silicate</i>	<i>Silica, Dental-Type</i>
<i>Cellulose, Powdered</i>	<i>Magnesium Trisilicate</i>

(Sumber: (Bharate *et al.*, 2010).

2.6.6 Pewarna (Coloring Agents / Colorant)

Zat pewarna adalah zat tidak aktif yang ditambahkan ke dalam bentuk sediaan untuk menghasilkan tampilan khas yang dapat berfungsi untuk membedakan produk dari produk lain yang

memiliki tampilan fisik yang serupa atau dalam beberapa kasus, untuk melindungi komponen yang mudah larut dalam air dari bentuk sediaan. Selain itu, zat pewarna juga disebut pewarna (Biswal *et al.*, 2015).

Tabel 2.6. Contoh eksipien sebagai pewarna

<i>Caramel</i>	<i>Canthaxanthin</i>
<i>Ferric Oxide</i>	<i>Carmin</i>
<i>Titanium Dioxide</i>	<i>Carmoisine (Azorubine)</i>
<i>Ferrosoferric Oxide</i>	<i>Iron Oxide Black</i>
<i>Allura Red AC</i>	<i>Iron Oxide Red</i>
<i>Amaranth</i>	<i>Iron Oxide Yellow</i>
<i>Brilliant Blue FCF</i>	<i>Iron Oxide Yellow</i>
<i>Quinoline Yellow WS</i>	<i>Riboflavin</i>

(Sumber: Biswal *et al.*, 2015)

2.6.7 Perasa dan Pengaroma (*Flavoring agent and Fragrance*)

Menurut USP, perisa adalah entitas kimia tunggal atau campuran bahan kimia yang berasal dari sintetis atau alami yang dapat menghasilkan respons rasa atau aroma (yaitu wewangian) saat dikonsumsi secara oral atau dicium. Agen penyedap rasa dikonsumsi secara oral dan dihargai oleh bau dan rasa, sementara wewangian hanya untuk penggunaan luar dan hanya dihargai oleh bau. Umumnya, perasa merupakan eksipien penting untuk tablet kunyah, tablet disintegrasi oral, tablet terdispersi, larutan oral, dan suspensi oral untuk menutupi bau dan rasa yang tidak sedap serta membuat produk lebih enak, sehingga meningkatkan kepatuhan pasien (Chaudhali dan Patil, 2012).

Tabel 2.7. Contoh eksipien sebagai perasa dan pengaroma

<i>Vanillin</i>	<i>Sodium Succinate</i>	<i>Fumaric Acid</i>	<i>Peppermint Oil</i>
<i>Peppermint flavor powder</i>	<i>Adipic Acid</i>	<i>L-Glutamic Acid, Hydrochloride</i>	<i>Strawberry flavor, liquid</i>
<i>Berry flavor powder</i>	<i>Almond Oil</i>	<i>Lactitol</i>	<i>Peppermint Spirit</i>
<i>Strawberry flavor powder</i>	<i>Anethole</i>	<i>Leucine</i>	<i>Racemethionine</i>
<i>Orange flavor powder</i>	<i>Benzaldehyde</i>	<i>Malic Acid</i>	<i>Rose Oil</i>
<i>Lemon flavor powder</i>	<i>Denatonium Benzoate</i>	<i>Maltol</i>	<i>Rose Water, Stronger</i>
<i>Orange essence</i>	<i>Ethyl Acetate</i>	<i>Menthol / Racementhol (Tablets 0.2–0.4%)</i>	<i>Sodium Acetate</i>
<i>Ethyl Maltol</i>	<i>Ethyl Vanillin</i>	<i>Methionine</i>	<i>Sodium Lactate Solution</i>
<i>Eucalyptus Oil</i>	<i>Ethylcellulose</i>	<i>Methyl Salicylate</i>	<i>Tartaric Acid</i>
<i>Isobutyl Alcohol</i>	<i>Fructose</i>	<i>Monosodium Glutamate</i>	<i>Thymol</i>

(Sumber: Chaudhali dan Patil, 2012)

2.6.8 Pemanis (Sweetener or Sweetening agent)

Pemanis adalah zat yang digunakan untuk menutupi rasa tidak enak dan mempermanis bentuk sediaan oral dan juga untuk menutupi rasa yang tidak enak. Zat ini berikatan dengan reseptor di lidah yang bertanggung jawab atas sensasi rasa manis. Sukrosa adalah standar untuk rasa manis. Pemanis adalah eksipien penting untuk tablet kunyah, tablet hisap, tablet disintegrasi oral, tablet terdispersi, larutan oral, emulsi, dan suspensi oral (Rowe, 2006).

Tabel 2.8. Contoh eksipien sebagai pemanis

<i>Sucralose</i>	<i>Dextrates</i>
<i>Saccharin Sodium</i>	<i>Dextrose</i>
<i>Neotame</i>	<i>Dextrose Excipient</i>
<i>Sucrose</i>	<i>Erythritol</i>
<i>Acesulfame Potassium</i>	<i>Fructose</i>
<i>Aspartame</i>	<i>Galactose</i>
<i>Aspartame Acesulfame</i>	<i>Glycerin</i>

(Sumber: Rowe, 2006)

2.6.9 Surfaktan (*Surfactant*)

Surfaktan adalah senyawa dengan daerah polar dan non polar yang terdefinisi dengan baik yang memungkinkan mereka untuk berkumpul dalam larutan untuk membentuk misel dan obat non polar dapat mempartisi ke dalam misel ini dan dilarutkan. Mereka dapat menurunkan tegangan permukaan (atau tegangan antar muka) antara cairan dan padatan atau antara gas dan cairan atau dua cairan.

Misalnya, *Sodium lauryl sulphate* digunakan sebagai surfaktan untuk melarutkan aspirin. Polisorbate 80 dalam formulasi tablet yang mengandung pati, telah menghasilkan tingkat pelarutan obat yang lebih cepat (Knöös *et al.*, 2013).

Tabel 2.9. Contoh eksipien sebagai surfaktan

<i>Behenoyl Polyoxylglycerides</i>	<i>Linoleoyl Polyoxylglycerides</i>	<i>Polyoxyl Lauryl Ether</i>
<i>Polysorbate 20</i>	<i>Octoxynol 9</i>	<i>Polyoxyl Stearyl Ether</i>
<i>Polysorbate 40</i>	<i>Oleoyl Polyoxylglycerides</i>	<i>Sodium Lauryl Sulfate</i>
<i>Docusate Sodium</i>	<i>Poloxamer</i>	<i>Sorbitan Monolaurate</i>
<i>Polysorbate 60</i>	<i>Polyoxyl 10 Oleyl Ether</i>	<i>Sorbitan Monooleate</i>
<i>Polysorbate 80</i>	<i>Polyoxyl 15 Hydroxystearate</i>	<i>Polyoxyl Stearate</i>

<i>Benzalkonium Chloride</i>	<i>Nonoxynol 9</i>	<i>Sorbitan Monopalmitate</i>
<i>Caprylocaproyl Polyoxylglycerides</i>	<i>Polyoxyl 20 Cetostearyl Ether</i>	<i>Sorbitan Monostearate</i>
<i>Cetylpyridinium Chloride</i>	<i>Polyoxyl 40 Stearate</i>	<i>Stearoyl Polyoxylglycerides</i>
<i>Lauroyl Polyoxylglycerides</i>	<i>Pullulan</i>	<i>Sorbitan Sesquioleate</i>
<i>Behenoyl Polyoxylglycerides</i>	<i>Linoleoyl Polyoxylglycerides</i>	<i>Polyoxyl Lauryl Ether</i>

(Sumber: Knöös *et al.*, 2013)

2.6.10 Pengendali pelepasan (*Release-Modifying Agents*)

Agen pengendali pelepasan obat adalah zat yang digunakan sebagai eksipien untuk mengontrol pelepasan obat dalam bentuk sediaan lepas lambat yang dimodifikasi seperti pada tablet lepas lambat atau tablet lepas lambat terkontrol. Zat-zat tersebut merupakan eksipien penting untuk tablet lepas lambat yang dimodifikasi (Ford, 2014).

Tabel 2.10. Contoh eksipien sebagai agen pengendali pelepasan obat

<i>Carbomer Copolymer</i>	<i>Glyceryl Monostearate</i>
<i>Shellac</i>	<i>Guar Gum</i>
<i>Carbomer Homopolymer</i>	<i>Hydroxypropyl Betadex</i>
<i>Hypromellose</i>	<i>Hydroxypropyl Cellulose</i>
<i>Carbomer Interpolymer</i>	<i>Polyethylene Oxide</i>
<i>Carboxymethylcellulose Sodium</i>	<i>Polyvinyl Acetate Dispersion</i>
<i>Carrageenan</i>	<i>Sodium Alginate</i>
<i>Cellaburate</i>	<i>Starch, Pregelatinized</i>
<i>Ethylcellulose</i>	<i>Xanthan Gum</i>
<i>Glyceryl Monooleate</i>	<i>Glyceryl Monostearate</i>

(Sumber: Ford, 2014)

DAFTAR PUSTAKA

- Abrantes C.G., Duarte D., Reis C.P. An Overview of Pharmaceutical Excipients: Safe or Not Safe. *J. Pharm. Sci.* 2016;105:2019–2026. doi: 10.1016/j.xphs.2016.03.019.
- Bharate S.S., Bharate S.B., and Bajaj A.N. Incompatibilities of pharmaceutical excipients with active pharmaceutical ingredients: a comprehensive review. *J Excip Food Chem.* 2010; 1(3):3–26.
- Biswal P., Mishar M., Bhadouriya, A., and Yadav, V. An Updated Review on Colorants as the Pharmaceutical Excipients. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical and Biological Sciences.* 2015; 5(4), 1004–1017.
- British Pharmacopoeia Commission. British Pharmacopoeia 2016. [BP online]. London: TSO; 2020.
- Chang D. and Chang R. K. Review of current issue of pharmaceutical excipients. *Pharma. Tech.* 2007; 31(5), 56–66.
- Chaudhari S.P. and Patil P. S. Pharmaceutical excipients: a review. *Int J Adv Pharm Biol Chem.* 2012; 1:21–34.
- Desai P.M., Liew C.V., and Heng P.W.S. Review of disintegrants and the disintegration phenomena. *J Pharm Sci.* 2016; 105(9):2545–55.
- Elder D.P., Kuentz M., Holm R. Pharmaceutical excipients—Quality, regulatory and biopharmaceutical considerations. *Eur. J. Pharm. Sci.* 2016;87:88–99. doi: 10.1016/j.ejps.2015.12.018.
- Ford J.L. Design and evaluation of hydroxypropyl methylcellulose matrix tablets for oral controlled release: a historical perspective. In: *Hydrophilic matrix tablets for oral controlled release.* Springer. 2014; p. 17–51.
- Giorgio P. and Patrizia R. The safety of pharmaceutical excipients, *IL Farmaco*, 2003; 58: 541–550.

- Joshi A.A. and Duriez X. Added Functionality Excipients: An Answer to Challenging Formulations, *Pharmaceutical Technology, Excipients & Solid Dosage Forms*. 2004; 12-19.
- Knöös P., Onder S., Pedersen L., Piculell L., Ulvenlund S., and Wahlgren M. Surfactants modify the release from tablets made of hydrophobically modified poly (acrylic acid). *Results Pharma Sci.* 2013; 13; 3:7-14. doi: 10.1016/j.rinphs.2013.08.001. PMID: 25755999; PMCID: PMC3940118.
- Rowe R. C., Sheskey P. J., Owen, S. C. & American Pharmacists Association. *Handbook of pharmaceutical excipients*. London: Pharmaceutical Press; 2006.
- Sandesh Narayan Somnache, Ajeet Madhukar Godbole, Pankaj Sadashiv Gajare, Sapna Kashyap. Significance of Pharmaceutical Excipients on Solid Dosage form Development: A Brief Review. *Asian J. Pharm. Res.* 2016; 6(3): 193-202. doi: 10.5958/2231-5691.2016.00028.9

BAB 3

TEKNOLOGI PEMBUATAN TABLET

Oleh Istianatus Sunnah

3.1 Pendahuluan

Tablet merupakan sediaan padat yang mengandung zat aktif, pengisi, pengikat, desintegran. Hampir semua obat diproduksi dalam bentuk tablet (46%) (Aulton, 2002). Tablet merupakan sistem penghantaran obat yang sederhana, mengalami pelepasan obat yang segera, atau pelepasan terkontrol dan termodifikasi. Sistem penghantaran obat harus dapat menunjukkan waktu, jumlah dan lokasi penghantaran dengan tepat. Selain sistem penghantaran obat, hal penting yang perlu diperhatikan dalam dalam formulasi tablet yaitu karakteristik zat aktif termasuk sifat fisik dan kimia obat sebagai zat aktif. Hal ini ditujukan untuk meningkatkan kualitas sediaan obat. Sebelum memproduksi tablet, perlu diperhatikan preformulasi dan formulasi sediaan tablet. Prefomulasi merupakan tahapan awal untuk pengembangan bentuk sediaan obat yang rasional. Tujuan preformulasi adalah merancang sediaan tablet berdasarkan sifat fisika kimia obat, fisika mekanik obat, biofarmasi dari zat aktif, bahan tambahan dan pengemasan sediaan. Hasil pengujian preformulasi sediaan tablet tersebut akan menghasilkan sebuah informasi yang akan dijadikan panduan dalam memproduksi sediaan tablet yang bermutu.

Kriteria umum bentuk sediaan tablet antara lain disolusi obat yang optimal, memiliki keseragaman kandungan obat yang sesuai, memiliki stabilitas baik, disintegrasi dan kecepatan disolusi yang baik, serta dapat diterima oleh pasien. Produk tablet harus memiliki penampilan fisik yang baik, tidak rapuh, tidak rusak, memiliki rasa, bau yang nyaman diterima oleh pasien karena akan

mendorong kepatuhan pasien untuk menggunakan obat. Tablet juga harus diproduksi dengan desain formulasi yang efektif, efisien, hemat dan praktis.

3.2 Karakteristik Fisik Serbuk dalam Formulasi Sediaan Tablet

Sifat fisik serbuk sangat berpengaruh dalam proses formulasi sediaan tablet. Desain sediaan tablet merupakan rangkaian proses sediaan tablet yang akan menghasilkan produk tablet yang memiliki kualitas mutu baik. Tablet dinyatakan memiliki kualitas mutu yang baik apabila memiliki ukuran dan bobot yang seragam, tahan terhadap kerapuhan, memiliki waktu disintegrasi dan waktu disolusi yang memenuhi standar. Kualitas mutu tablet ditentukan oleh bahan aktif, bahan tambahan dan metode pembuatan.

Tahapan awal dalam pembuatan sediaan tablet adalah menentukan karakteristik zat aktif (*Active Pharmaceutical Ingredient/ API*). Penentuan karakteristik API ini sangat penting sehingga akan mendapatkan bahan tambahan yang sesuai dengan karakter zat aktifnya. Dalam mengidentifikasi karakter zat aktif tersebut, perlu diperhatikan kesesuaian, kompatibilitas, karaktersitik fisik dan kemampuan mengalir dari zat aktif. Langkah awal saat pembuatan sediaan tablet, formulator harus melakukan identifikasi adanya interaksi antara zat aktif dengan excipien yang digunakan untuk menentukan profil produk. Sebagai contoh zat aktif yang mengalami permasalahan dalam penyimpanan pada kondisi penyimpanan suhu yang tinggi akan menyebabkan kerusakan.

Karakteristik zat aktif yang perlu diperhatikan dalam formulasi tablet antara lain;

1. Ukuran partikel, bentuk dan luas permukaan
2. Sifat fisik serbuk (bulk)
3. Kelarutan serbuk dan permeabilitas

4. Studi kompatibilitas zat aktif dengan bahan tambahan
5. Desain formulasi
6. Analisis titik kritis dan pengembangan formulasi

Keenam point di atas merupakan satu kesatuan yang wajib diperhatikan dalam formulasi. Sebagai contoh pada point kelarutan dan permeabilitas, bioavailabilitas obat dipengaruhi oleh dosis, kelarutan obat dan permeabilitasnya. Kategori BCS (*Biopharmaceutical Drugs Classification System*) terbagi menjadi 4 kelompok yaitu:

1. BCS kelas 1: kelarutan tinggi dan permeabilitas tinggi contoh zat aktif propranolol, metoprolol asetat memiliki sedikit permasalahan tentang bioavailabilitas
 2. BCS kelas 2: kelarutan rendah tetapi memiliki permeabilitas tinggi, contoh piroksikam memiliki permasalahan terhadap absorpsi yang terbatas pada laju disolusi
 3. BCS kelas 3: kelarutan tinggi, permeabilitas rendah, contoh atenolol, memiliki permasalahan terhadap absorpsi
 4. BCS kelas 4: kelarutan rendah dan permeabilitas rendah, akan memiliki permasalahan besar dalam bioavailabilitas
- Zat aktif dengan BCS kelas 2 dapat melakukan metode IVIVC (*invitro-invivo correlation*), sedangkan BCS kelas 1 dapat menggunakan metode IVIVC bila memiliki laju disolusi yang lambat. BCS kelas 3 dan 4 tidak dapat menggunakan metode IVIVC.

Formulasi tablet akan mempengaruhi bioavailabilitas sediaan. Zat aktif yang memiliki kelarutan dalam air rendah, tidak dapat diformulasikan dengan bahan pengisi seperti kalsium fosfat maupun kalsium sulfat di mana kedua eksipien tersebut hanya larut pada larutan pH rendah. Selain itu eksipien disintegrant (bahan penghancur) juga memiliki peran penting dalam formulasi

tablet. Perbedaan penggunaan eksipien sebagai disintegran akan menghasilkan waktu hancur yang berbeda. Tablet dengan penambahan amilum sebagai bahan penghancur akan memiliki disintegrasi baik tetapi disolusinya kurang bagus. Penggunaan super disintegran seperti kombinasi crospovidon, croscarmellose dan natrium starch glikolat akan mampu meningkatkan disolusi pada pembuatan tablet dengan metode kompresi langsung dan granulasi basah (James Swarbrick, 2007). Faktor- faktor yang mempengaruhi keseragaman kandungan, bioavailabilitas dan stabilitas formulasi tablet antara lain:

1. Pengecilan ukuran partikel

Ukuran partikel yang tidak sama akan menyebabkan permasalahan pada segregasi. Adanya perkembangan gaya elektrostatis akan menghambat pencampuran. Perubahan bentuk menjadi kristal akan membantu meningkatkan kelarutan dalam proses pembuatan.

2. Pencampuran

Distribusi partikel zat aktif dalam tablet yang tidak homogen, dipengaruhi cara pencampuran bahan yang kurang baik. Penggunaan pelubrican (pelicin) dalam tablet yang berlebihan akan menyebabkan terjadinya penurunan kelarutan tablet yang berimbas pada kompaktilitas sediaan.

3. Granulasi

Pada proses granulasi, pencampuran bahan pengikat yang tidak homogen akan berpengaruh pada dekomposisi zat aktif, ukuran granul yang tidak seragam, distribusi zat aktif yang tidak merata sehingga terdapat tablet yang mengandung zat aktif banyak dan ada tablet yang mengandung zat aktif sedikit.

4. Tableting

Adanya tekanan pemadatan formula tablet yang tidak merata saat pembuatan tablet akan menyebabkan

terjadinya disolusi tablet yang tidak baik. Kualitas pencampuran bahan yang jelek akan berpengaruh pada keseragaman kandungan yang tidak memenuhi syarat. Penambahan pelicin dalam tablet akan menurunkan laju disolusi tablet.

5. *Coating* (pelapisan tablet)

Proses coating yang tidak seragam akan menyebabkan laju disolusi berbeda dalam sediaan tablet.

3.3 *Mixing*

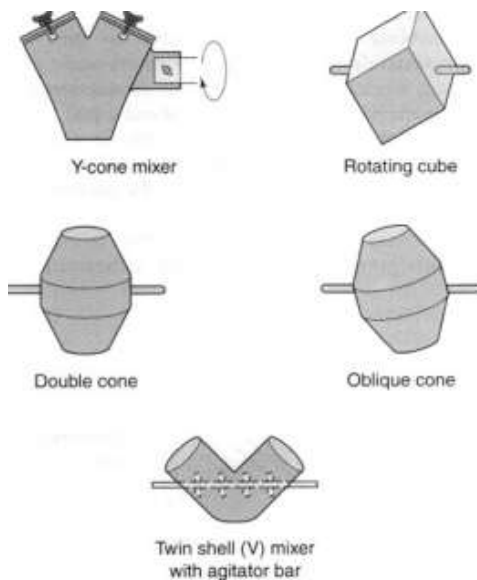
Salah satu proses yang berperan dalam pembuatan sediaan tablet adalah pencampuran (*mixing*). *Mixing* merupakan proses pencampuran dimana 2 atau lebih komponen yang terpisah sehingga komponen tersebut dapat bersatu. Tujuan dari mixing antara lain:

1. Mempermudah pencampuran secara fisik terutama untuk formulasi tablet, kapsul, serbuk kering
2. Menghasilkan perubahan fisik sehingga mempermudah kelarutan
3. Meningkatkan dispersi sediaan
4. Meningkatkan reaksi sehingga terbentuk keseragaman ukuran

Saat proses *mixing*, harus diperhatikan proporsi API yang ditambahkan dan penambahan eksipien dalam mixer secara berurutan dan bertahap. Hal ini bertujuan untuk memperoleh pemerataan distribusi partikel. Demikian juga dengan penambahan pelarut yang ditambahkan harus sama banyak dengan jumlah bahan yang ada di dalam mesin pengaduk (mixer). Jumlah bahan yang lebih kecil terutama zat aktif (API) dicampur terlebih dahulu dengan bahan pengisi, sehingga diperoleh partikel yang terdistribusi merata, baru ditambahkan dengan bahan lain dengan jumlah yang sama banyak. Alat yang digunakan untuk mencampur

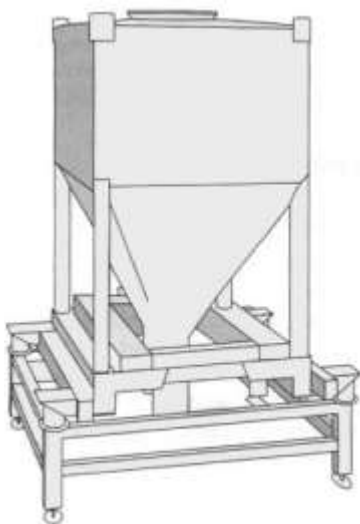
seperti mixer harus disesuaikan. Mixer harus mampu menahan terjadi debu yang dihasilkan saat pencampuran bahan, mudah dibersihkan dan bahan yang dicampur harus bisa dibersihkan secara total sehingga tidak menyebabkan kontaminasi silang antar batch dan pada produk lainnya.

Proses *mixing* dilakukan pada kondisi kelembapan $> 40\%$. Alat yang digunakan untuk proses *mixing* serbuk antara lain tumbling mixer. Mixer yang memiliki desain tumbling mixer antara lain double cone mixer, twin-shell mixer, cube mixer, Y-cone mixer, drum mixer. Tumbling mixer dapat digunakan untuk mencampur serbuk sampai 100 kg atau sekitar $2/3$ bagian dari wadah. Tumbling mixer /blender digunakan untuk pencampuran eksipien seperti pelicin, glidan, disintegrant. Alat ini digunakan untuk mencampur partikel serbuk yang mengalir bebas. Rotating shell-mixer, berupa blender sejenis drum yang berbentuk kubus, kerucut ganda dengan sumbu putaran horizontal ke tengah drum.



Gambar 3.1. Jenis tumbling mixer (Aulton, 2002)

Rotating cube, berbentuk kubus dengan sumbu putar yang dapat diatur pada berbagai sudut. Double cone memberikan aliran silang yang baik dengan gerakan mixing menggulung, bukan bergeser. Twin shell mixer menggabungkan 2 mixer miring berbentuk silinder dengan sudut 45° berbentuk V. Proses pencampuran dengan material serbuk dikumpulkan di posisi V dan dipecah menjadi 2, ketika V dibalik (Kumar and James, 2018). Alat yang sekarang umum digunakan dalam pencampuran (mixing) yaitu *Intermediate Bulk Containers* (IBCs) yang tersusun dari mangkuk mixer (wadah pencampur) dan hopper mesin pencetak tablet. Mixer jenis ini berputar pada satu sumbu seperti gambar berikut:



Gambar 3.2. *Intermediate Bulk Containers* (IBCs) (Aulton, 2002)

3.4 Teknologi Granulasi dalam Pembuatan Tablet

Proses granulasi merupakan salah satu yang berperan penting dalam kualitas mutu tablet. Granulasi merupakan proses pembesaran ukuran yang berasal dari partikel-partikel kecil yang

melekat atau disebut granul. Proses granulasi merupakan proses paling kompleks dan sulit dikendalikan sehingga pada pembuatan tablet harus mengutamakan proses ini (Cantor, Augsburger and Hoag, 2014). Pengembangan formulasi menggunakan entitas molukel baru (*New Molecular Entity*), proses dan komposisi formula harus diselesaikan lebih dahulu, kemudian dilakukan pengujian klinis tahap 1 dan 2. Proses granulasi mendukung pengujian tahap 1 dan 2. Salah satunya dengan pemilihan metode granulasi dan pengikat yang digunakan serta konsentrasi yang digunakan sebagai berikut:

Tabel 3.1. Pemilihan pengikat, metode granulasi dan konsentrasi yang digunakan (Cantor, Augsburger and Hoag, 2014)

Pengikat	Metode pencampuran	Konsentrasi (%)
Golongan polimer natural		
Starch, starch pregelatinasi	basah	2-5
Gelatin,	basah	1-3
starch pregelatinasi,	kering	5-10
Asam alginate	kering	3-5
Natrium alginate	basah	1-3
Golongan polimer sintetik dan semi sintetik		
PVP	basah	0,5-5
PVP	kering	5-10
metilselulosa	basah	1-5
Metil selulosa	kering	5-10
HPMC	kering	5-10
HPMC	basah	2-5
CMC Na	basah	1-5

Pengikat	Metode pencampuran	Konsentrasi (%)
CMC Na	kering	5-10
Golongan Gula		
glukosa	basah	2-25
sukrosa	basah	2-25
Sorbitol	basah	2-10

Pada granulasi basah, pelarut pilihan yang digunakan adalah air, tetapi tidak menutup kemungkinan menggunakan pelarut etanol maupun etanol-air. Pelarut etanol dan etanol air digunakan pada zat aktif yang memiliki kelemahan higroskopis dan sensitif terhadap air. Kelemahan pada pelarut jenis ini, memiliki lipofilisitas yang meningkat, sehingga dapat membasahi serbuk dan granul. Selain itu pada pengeringan, resiko menimbulkan percikan api. Penggunaan pengikat yang berlebihan dalam pembuatan tablet harus dihindari karena karena berpengaruh pada disintegrasi dan laju disolusi tablet. Faktor- faktor yang mempengaruhi kinerja eksipien pengikat dalam pembuatan tablet yaitu:

1. Konsentrasi bahan pengikat yang digunakan
2. Metode penambahan pengikat yaitu pencampuran secara basah dan kering
3. Jumlah pelarut yang digunakan
4. Metode penambahan pelarut (melalui semprot atau tabung)
5. Waktu pembasahan serbuk
6. Kecepatan pencampuran
7. Desain peralatan

Beberapa teknologi baru yang digunakan dalam pembuatan tablet antara lain sistem granulasi menggunakan laktosa monohidrat yang *dimixing* dengan larutan PVP K30 12% b/v digunakan pada granulasi basah kemudian di scanning

menggunakan DCS berkecepatan tinggi dengan waktu operasional sangat singkat. Hasilnya terbentuk dispersi padat dari PVP dan laktosa amorf dan dapat mempengaruhi kekuatan tablet. Zat aktif Diklofenak merupakan senyawa yang sukar larut air, sehingga membutuhkan PEG 4000 sebagai bahan tambahannya dan teknik granulasinya menggunakan uap. Hasil scanning menggunakan DCS partikel membentuk amorf dan berpengaruh terhadap laju disolusi obat yang dimungkinkan oleh peningkatan luas permukaan partikel. Pada proses granulasi parasetamol, yang selama ini menggunakan metode granulasi basah dengan pelarut air dan PVP K 30 5% ternyata memberikan hasil berbeda dengan granulasi uap. Granulasi uap parasetamol dengan konsentrasi 15%, mempercepat waktu pengeringan karena konsentrasi air kecil dan laju disolusi rendah.

Proses granulasi akan mengubah partikel serbuk menjadi butiran-butiran yang halus, mudah mengalir (*free flowing*), sehingga mudah dilakukan kompresi (S. M.Shahidulla et al, 2022). Tujuan dilakukan proses granulasi yaitu:

1. Meningkatkan sifat alir serbuk dan keseragaman dosis sediaan
2. Meningkatkan kepadatan massa sediaan
3. Memfasilitasi pengukuran volumetrik serbuk
4. Mengontrol pelepasan obat
5. Meningkatkan penampilan produk

Umumnya ukuran partikel dalam serbuk antara 0,2-4 mm tergantung pada bentuk sediaan yang akan digunakan. Ukuran partikel serbuk dalam sediaan tablet atau kapsul umumnya 0,2-0,5 mm (Shinde *et al.*, 2014). Partikel granul yang ideal memiliki bentuk bulat yang seragam, mampu mengisi ruang kosong dan mampu dipadatkan, memiliki kelembapan yang cukup (1-2%), mudah mengalir dan kompresibilitas serta kekerasan yang baik (S. M.Shahidulla *et al*, 2022). Proses granulasi dipengaruhi oleh jenis

serta ukuran partikel zat aktif dan eksipien, konsentrasi dan volume bahan pengikat yang digunakan, waktu granulasi, jenis granulator yang digunakan, suhu dan waktu laju pengeringan (Srinivasan Shanmugan, 2015). Secara umum terdapat 3 metode granulasi secara konvensional yang sering digunakan dalam pembuatan sediaan tablet yaitu granulasi basah, granulasi kering dan kempa langsung. Terdapat beberapa teknologi granulasi terbaru yang digunakan antara lain *Moisture Activated Dry Granulation* (MADG), *Thermal Adesion Granulation* (TAG), *Pneumatic Dry Granulation* (PDG), *Melt Thermoplastic Granulation* (MTG), *Fluidized Bed Granulation* (FBG), *Freeze Granulation* (FG), *Foam Binder Granulation* (FBG), *Steam Granulation*(SG)(S. M.Shahidulla et al, 2022).

Pembuatan tablet menggunakan granulasi basah menggunakan alat-alat sebagai berikut mixer dengan perputaran rendah, mixer dengan perputaran tinggi, *fluid bed granulator*, spray drying, esktrusi, *continuous fluid bed granulator* (Liu et al., 2021). Untuk pengeringan dapat menggunakan alat fluid bed dryer, vacuum, microwave, spray dryer. Sedangkan untuk granulasi kering menggunakan proses kompresi langsung, slugging, roller compactor. Dalam teknik pengeringannya menggunakan granulator fluid bed, blend, compact milled (Patil, Khadse and Ige, 2016).

3.5 Teknologi Formulasi Tablet Terkini

Pengembangan formulasi tablet, ditujukan untuk menghasilkan tablet yang mampu digunakan secara optimal. Pengembangan formulasi dapat menggunakan pendekatan DOE (*Design Of Experiments*). Pendekatan DOE ini menguji variable dalam satu waktu atau dengan berbagai kombinasi variasi. Untuk mendapatkan produk yang bagus, maka formulator harus mengidentifikasi permasalahan sebelum melakukan pembuatan. Salah komponen yang harus diidentifikasi yaitu zat aktif (*Active*

Pharmaceutical Ingredient). Tablet dibentuk dengan mencetak langsung zat aktif dengan bahan tambahan seperti bahan pengikat, bahan penghancur, polimer, pelarut, pewarna dan perasa.

Ada beberapa tablet yang dibuat menggunakan lebih dari 1 proses pencetakan seperti tablet berlapis, press coated tablet, sustained release tablet, tablet effervescens, tablet untuk dilarutkan, tablet bukal, tablet sub lingual.

Trend terkini dalam pembuatan tablet menggunakan sistem seperti berikut (Bhowmik *et al.*, 2014):

1. Sistem immediate release tablet termasuk di dalamnya fast dissolving drugs delivery system, ODT (*Orally Disintegrating Tablets*), *orally dispersible mini tablets*, FDC dengan ACCU BREAK, tablet salut film
2. Formulasi tablet lepas termodifikasi (*modified release tablet*), tablet lapis ganda, *chewable sustained release*
3. Teknologi produksi bahan tambahan secara langsung menggunakan eksipien komersial seperti lycoat, readily coat yang sudah terdapat di pasaran.

Berikut beberapa tablet yang diproduksi menggunakan teknologi terkini:

1. Zydis tablet
Zydis tablet merupakan tablet yang paling cepat mengalami pelarutan di mulut selama beberapa detik. Tablet ini diproduksi menggunakan metode liofilisasi / kering beku dengan matrik dari gelatin
2. Teknologi Durasolv
Tablet ini diproduksi menggunakan metode konvensional mencampurkan zat aktif, bahan pengisi dan pelicin secara konvensional, dikemas dalam blister
3. Teknologi orasolv
Tablet yang berbentuk effervescent dan perasa yang dibuat dengan kempa langsung

4. Teknologi flash dose

Salah satu produk tablet yang menggunakan metode ini yaitu Nurofen meltlet yang melunak di mulut.

5. Tablet WOW

Tablet yang penggunaanya tanpa membutuhkan air (*without water*). Proses pembuatannya zat aktif dicampur dengan sakarida yang memiliki kemampuan cetak rendah kemudian digranulasi dengan sakarida yang memiliki kemampuan cetak tinggi dan dikempa menjadi tablet.

6. Tablet bilayer

Dewasa ini, perkembangan formulasi tablet telah sampai pada bentuk bilayer tablet. Formulasi ini bertujuan untuk meningkatkan kenyamanan dan kepatuhan pasien. Tablet tersebut dibuat dalam 2 lapis, tetapi interaksi antar bahan dan zat aktif perlu diperhatikan. Tablet bilayer digunakan sebagai formulasi untuk zat aktif yang memiliki karakteristik sebagai berikut : diberikan dalam *fixed dose combination* (FDC), penghantaran obat bukal/ mukoadesif, sistem penghantaran obat seperti chewable, tablet floating dalam penghantaran gastro retensi, mengontrol kecepatan penghantaran obat menggunakan API tunggal atau kombinasi, untuk memodifikasi luas permukaan area API dan untuk memisahkan bahan aktif yang inkompatibel dengan bahan aktif lain atau eksipien dalam formulasi tablet (Asole, Padole and Bodhankar, 2013). Tantangan dalam produksi tablet bilayer antara lain terjadinya delaminasi, kontaminasi saling silang, produksi debu, dan harga mahal. Delaminasi merupakan kerusakan tablet akibat hancur pada kedua lapisannya, karena komponen lapisan tidak bisa terikat secara baik. Proses granulasi harus berjalan sempurna sehingga tidak terjadi delaminasi. Kontaminasi silang terjadi apabila granulasi saat formulasi lapisan pertama bercampur dengan sisa granulasi pada

saat formulasi lapisan kedua, atau sebaliknya. Hal ini harus dihindari dengan cara membersihkan debu sisa granulasi dengan sebersih mungkin. Berbagai teknik yang digunakan untuk formulasi tablet bilayer antara lain teknologi OROS, L-OROS, DUROS, EN SO TROL, DUREDAS (Gopinath, Bindu and Nischala, 2013).

DAFTAR PUSTAKA

- Asole, S., Padole, A. and Bodhankar, M. 2013. 'Emerging trends in bilayer tablet technology: Review', *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*, 20(1), pp. 34–39.
- Aulton, M. 2002. *Pharmaceutics The Sciences Of Dosage Form Design*, 2nd. 2nd edn. Churchill Livingstone.
- Bhowmik, D. *et al.* 2014. 'Tablet Manufacturing Process Method and Defect Of Tablets', *Pharmacy*, 70. Available at: <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v5i2.26260>.
- Cantor, S.L., Augsburg, L.L. and Hoag, S.W. 2014. 'Pharmaceutical Granulation Processes, Mechanism and The Use of Binder', in. Available at: <https://doi.org/10.1201/b15115-9>.
- Gopinath, C., Bindu, V.H. and Nischala, M. 2013. 'An overview on bilayered tablet technology', *Journal of Global Trend in Pharmaceutical Sciences*, 4(2), pp. 1077–1085.
- James Swarbrick. 2007. *Encyclopedia of Pharmaceutical Technology*, 3ed. Informa Healthcare USA, Inc.
- Kumar, R.A. and James, A.C. 2018. 'Mixing Technologies in the Pharmaceutical Industries', *Jetir*, 5(11), pp. 606–609.
- Liu, B. *et al.* 2021. 'A review of high shear wet granulation for better process understanding, control and product development', *Powder Technology*, 381, pp. 204–223. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2020.11.051>.
- Patil, N., Khadse, S. and Ige, P. 2016. 'Review On Novel Granulation Techniques', *World Journal Of Pharmaceutical Research*, 5(7). Available at: <https://doi.org/10.20959/wjpr20167-6681>.
- S. M. Shahidulla, H.A. and S.A.A. and Department. 2022. 'Granulation Techniques: an Overview', (March). Available at: <https://doi.org/10.20959/wjpps20195-13774>.
- Shinde, N. *et al.* 2014. 'Recent advances in granulation techniques', *Asian J. Res. Pharm. Sci*, 4(1), pp. 38–47.

Srinivasan Shanmugan. 2015. 'Granulation techniques and technologies : recent progresses', *BiolImpacts*, 5(1), pp. 55–63. Available at: <https://doi.org/10.15171/bi.2014.008>.

BAB 4

PEMILIHAN BENTUK SEDIAAN TABLET

Oleh Agitya Resti Erwiyani

4.1 Bentuk Sediaan Tablet

Sediaan tablet merupakan sediaan farmasi yang memiliki ukuran, ketebalan, dan bentuk bervariasi sesuai dosis obat. Tablet seringkali dilakukan penandaan pada bagian permukaan maupun lapisan tablet yang disesuaikan dengan proses pencetakannya bertujuan sebagai identitas tablet maupun tujuan tertentu. Sediaan tablet mengandung zat aktif dan atau bahan tambahan seperti bahan pengisi, pengikat, penghancur, pelicin dan bahan tambahan lainnya yang diperlukan (Masih *et al.*, 2017; Kemenkes RI, 2020). Sediaan tablet umumnya dibuat dengan pencetakan massa serbuk lembab menggunakan tekanan yang rendah ke dalam cetakan tablet. Cetakan tablet memiliki bentuk dan ukuran bervariasi. Tablet umumnya memiliki bentuk lingkaran pipih dan memiliki permukaan rata atau cembung. Tablet saat ini telah dimodifikasi dalam berbagai bentuk dan ukuran, dibuat dengan bentuk yang menarik untuk menarik terutama tablet yang digunakan pada anak – anak (Kemenkes RI, 2020).

4.2 Macam Bentuk Sediaan Tablet

Bentuk sediaan tablet dibedakan berdasarkan prinsip pembuatan dan tujuan pembuatan.

4.2.1 Tablet berdasarkan prinsip pembuatan

Tablet berdasarkan prinsip pembuatan dibedakan menjadi tablet kempa dan tablet cetak.

1. Tablet kempa

Tablet kempa merupakan tablet yang dibuat dengan proses pengempaan serbuk atau granul pada kecepatan tinggi menggunakan cetakan yang disebut *punches* dan *dies*. Metode kempa merupakan metode yang paling banyak digunakan bagi industri karena memiliki banyak kelebihan diantaranya proses produksi mudah dan sederhana, waktu pembuatan yang cepat, minimal terjadi kontaminasi silang, peralatan dan operator alat yang dibutuhkan tidak banyak sehingga dapat menurunkan biaya produksi (Kemenkes RI, 2020; Sulaiman and Sulaiman, 2020; Zaman and Sopyan, 2020).

Tablet kempa dapat dibuat dengan berbagai metode antara lain kempa langsung, granulasi kering, granulasi basah, foam granulation, *fast melt granulation*, *spray drying* dan *freeze drying*. Pembuatan tablet kempa tanpa proses granulasi dapat ditambahkan bahan tambahan untuk memudahkan proses pengempaan seperti laktosa, selulosa, sukrosa, dan dekstrosa. Tablet kempa memerlukan bahan pengisi seperti mikrokristal selulosa, laktosa semprot kering, laktosa anhidrat, dan beberapa pati termodifikasi yang memiliki sifat alir yang sesuai dengan kemampuan saat dikempa (Sulaiman and Sulaiman, 2020; Zaman and Sopyan, 2020).

Tablet kempa memiliki beberapa keterbatasan antara lain hanya bisa dibuat pada dosis kecil, terbatas pada obat maupun eksipien yang memiliki sifat alir baik, rentan terhadap pemisahan tablet apabila densitas obat dan bahan tambahan besar, serta tidak cocok untuk zat aktif yang memiliki kompresibilitas yang tidak baik (Zaman and Sopyan, 2020).

2. Tablet cetak

Tablet cetak merupakan tablet yang mengandung bahan aktif dan bahan tambahan umumnya berupa laktosa dan sukrosa serbuk pada perbandingan tertentu. Tablet dibuat dengan membuat massa serbuk yang dibasahi menggunakan larutan

etanol pada konsentrasi tinggi. Persentase etanol yang ditambahkan dipengaruhi oleh kelarutan bahan aktif dan bahan tambahan serta tingkat kekerasan tablet yang diinginkan. Massa serbuk yang telah dibasahi dimasukkan dalam cetakan, dilakukan penekanan, dikeluarkan selanjutnya dibiarkan mengering. Proses pengemasan dan pendistribusian perlu dilakukan dengan hati – hati karena massa tablet mudah rapuh (Kemenkes RI, 2020).

4.2.2 Tablet berdasarkan tujuan pembuatan

Tablet berdasarkan tujuan pembuatan dibagi menjadi dua yaitu berdasarkan penggunaan pada saluran pencernaan dan pada penggunaan rongga mulut

1. Tablet pada penggunaan saluran pencernaan

a. Tablet konvensional

Tablet konvensional merupakan tablet yang dibuat dengan kompresi tunggal mengandung bahan aktif dan eksipien. Tablet konvensional dapat dibuat dengan metode kempa langsung, granulasi basah dan granulasi kering. Tablet konvensional seringkali dibuat dengan metode kempa langsung karena proses pembuatan mudah, cepat, menggunakan alat cetak tablet konvensional, bahan tambahan yang digunakan umumnya mudah didapatkan serta metode pembuatan singkat (Zaman and Sopyan, 2020).

b. Tablet *bilayer* dan *multilayer*

Tablet *bilayer* dan *multilayer* merupakan tablet yang dibuat dengan menggabungkan dua atau lebih lapisan granul menjadi satu cetakan obat. Tablet *bilayer* dan *multilayer* dapat menghantarkan dua atau lebih obat dengan kecepatan pelepasan obat berbeda. Tablet *bilayer* dan *multilayer* digunakan untuk mengontrol pelepasan bahan aktif obat sehingga dapat mempertahankan efek terapi obat.

Tablet dibuat dengan mengempa serbuk atau granul pada tekanan kompresi tertentu. Tablet *bilayer* dan *multilayer* memiliki dua lapisan atau lebih yang berbeda dipisahkan oleh suatu antarmuka dalam satu badan tablet. Sifat fisik tablet seperti kekerasan dan kemungkinan terjadinya laminasi tergantung pada komposisi masing – masing lapisan dan deformasi setiap lapisan kompresi tablet (Blicharski *et al.*, 2019).

Keuntungan sediaan tablet *bilayer* dan *multilayer* antara lain dapat mengandung dua atau lebih bahan aktif dalam satu sediaan tablet, dapat mengontrol pelepasan obat sehingga kadar obat dalam darah tidak langsung meningkat dengan cepat, efek sinergis apabila kehadiran satu obat dapat meningkatkan efek terapi obat yang lain, mengurangi frekuensi pemberian obat, dan meningkatkan kepatuhan pasien. Pelepasan masing – masing lapisan obat dapat langsung melarut bersamaan atau termodifikasi pada laju kecepatan pelepasan obat yang berbeda menggunakan matrik polimer hidrofilik dan hidrofobik. Perlu dipertimbangkan apabila stabilitas kimia dua bahan obat tidak diterima maka dapat ditambahkan lapisan buffer diantara kedua lapisan obat sehingga dapat membatasi interaksi kedua lapisan antamuka (Shende, Shrawne and Gaud, 2012; Blicharski *et al.*, 2019).

Masing – masing lapisan obat diberi batas lapisan paralel yang jelas, berwarna, dan berbeda secara visual. Kombinasi matrik yang dimodifikasi dan pelepasan segera dapat meningkatkan bioavailabilitas obat. Tablet yang mengandung tiga lapisan digunakan untuk mengontrol pelepasan obat dimana lapisan inti obat dilapisi oleh dua lapisan luar yang mengandung jumlah obat yang berbeda untuk membentuk gradien konsentrasi atau bertindak

sebagai penghalang pelepasan obat (Shende, Shrawne and Gaud, 2012).

c. Tablet salut enterik

Tablet salut enterik merupakan tablet yang memiliki karakteristik pelepasan obat spesifik termasuk pelepasan obat pada waktu terkontrol sehingga dapat menahan pelepasan obat di lambung namun akan melepas dengan cepat ketika sampai di usus kecil. Lapisan salut enterik dapat melindungi inti tablet dari kerusakan akibat asam lambung, mencegah kerusakan zat aktif pada suasana pH rendah, mencegah efek iritasi obat di lambung serta melindungi obat agar dapat diabsorbsi usus kecil (Yunarto, 2014; Deeksha *et al.*, 2017; Arora, Rathore and Bharakatiya, 2019).

Tablet salut enterik menggunakan polimer sintetik mengandung gugus fungsi yang dapat terionisasi sehingga membuat polimer larut dalam air pada pH yang lebih tinggi. Polimer tablet salut enterik tidak larut di lambung sehingga memiliki kemampuan menahan pelepasan obat di lambung secara khusus namun lapisan polimer akan melarut dengan segera setelah mencapai usus, hal ini dipengaruhi oleh konsentrasi dan jumlah polimer yang digunakan. Polimer yang dilapisi enterik tetap menyatu pada pH rendah dan tidak larut (Rathore *et al.*, 2013; Arora, Rathore and Bharakatiya, 2019).

Tablet salut enterik mengandung lapisan seperti kopolimer asam metakrilat, asetat selulosa (turunan suksinat dan phtalat), kopolimer asam polimetakrilat atau asam akrilat, turunan selulosa seperti hidrosipropil metil selulosa dan hidrosipropil metil selulosa phtalat, polivinil asetat phtalat, hidrosietil etil selulosa phtalat, selulosa asetat tetrahydro phtalat, dan resin akrilik (Rathore *et al.*, 2013; Yunarto, 2014).

d. Tablet salut gula

Tablet salut gula merupakan tablet yang dilapisi dengan formulasi berair berupa sirup atau suspensi yang mengandung gula. Tablet salut gula memiliki karakteristik lebih baik dari segi stabilitas dan kemudahan ditelan dibandingkan tablet salut film. Tablet salut gula memiliki penampilan yang baik serta mampu memberikan perlindungan terhadap degradasi reaksi hidrolisa dan oksidasi karena lapisan luar tablet dilapisi oleh lapisan kristal gula yang memiliki permeabilitas gas rendah dan uap air yang rendah. Lapisan salut gula dapat menutupi rasa dan bau obat yang tidak enak (Ando *et al.*, 2007; Kumar, Bala and Gill, 2021).

Tahapan dalam membuat tablet salut gula antara lain *seal coating*, *subcoating*, *smoothing*, pelapisan warna dan pemolesan akhir. Pelapisan gula pada permukaan tablet dapat menyebabkan masuknya air ke dalam inti tablet sehingga berpotensi mempengaruhi stabilitas produk dan menyebabkan disintegrasi tablet prematur. Keterbatasan lain tablet salut gula yaitu membutuhkan proses pembuatan yang rumit, kesulitan dalam mengontrol kondisi penyalutan, lama waktu yang dibutuhkan untuk membuat sediaan tablet serta kadar air yang tinggi pada lapisan penyalut. Lapisan *seal coating* dilakukan untuk membentuk lapisan kedap air dan penyegelan untuk mencegah air masuk ke dalam inti tablet. Lapisan *subcoating*, *smoothing* dan lapisan pelapis menyebabkan proses semakin lama dan rumit (Ando *et al.*, 2007; Kumar, Bala and Gill, 2021).

e. Tablet salut film

Tablet salut film merupakan bentuk sediaan tablet yang sering dipilih dalam memecahkan permasalahan yang dihadapi selama pembuatan, pendistribusian, penyimpanan dan penggunaan klinis obat. Penyalutan merupakan teknik

pembuatan tablet yang dilapisi dengan bahan penyalut pada semua permukaan. Penyalutan dilakukan menggunakan panci penyalut berbahan besi tahan karat, besi galvanis ataupun tembaga (Kumar, Bala and Gill, 2021). Proses penyalutan menerapkan bahan penyalut pada lapisan tablet yang bergerak dengan penggunaan udara panas untuk menguapkan pelarut secara tegak lurus menggunakan pan penyalut maupun vertikal menggunakan suspensi udara. Penyalutan dapat menggunakan panci pelapis berlubang, panci lapisan terfluidasi ataupun panci penyalut konvensional. Pelarut yang digunakan pada larutan penyalut adalah pelarut organik dan basis air. Pelarut organik penggunaannya terbatas karena masalah keamanan sehingga pelarut yang digunakan menggunakan basis air. Penyalutan tablet dipengaruhi oleh bentuk tablet, cairan yang digunakan dalam penyalutan, peralatan dan karakteristik permukaan tablet. Lapisan film harus terlihat halus, menempel mulus pada permukaan tablet, dan menjaga stabilitas fisika dan kimia (Kumar, Bala and Gill, 2021; Salawi, 2022).

Seringkali pembuatan tablet salut mengandung obat yang sensitif terhadap cahaya, oksidasi atau kelembaban sehingga dengan adanya lapisan film akan melindungi obat dan meningkatkan stabilitas produk obat selama pembuatan dan penyimpanan. Lapisan film dapat mengontrol pelepasan obat meliputi tempat aksi, kecepatan dan waktu pelarutan. Lapisan film juga digunakan untuk menutupi rasa obat yang tidak enak sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien. Tablet salut film dapat memudahkan pasien menelan obat, memperbaiki penampilan tablet, serta meningkatkan kekuatan mekanik tablet. Platisizer sering ditambahkan dalam komponen bahan penyalut, bertujuan untuk meningkatkan fleksibilitas

untuk menghindari keretakan dan pengelupasan lapisan polimer (Seo *et al.*, 2020; Kumar, Bala and Gill, 2021; Salawi, 2022).

f. Tablet effervescent

Tablet effervescent merupakan tablet yang populer dan banyak disukai termasuk orang yang menggunakan tablet sebagai obat dan suplemen makanan. Tablet effervescent merupakan tablet dirancang dapat pecah dan melepaskan karbon dioksida jika kontak dengan cairan seperti air minum ataupun jus sehingga obat larut dalam cairan tersebut (Patel and Siddaiah, 2018).

Tablet effervescent merupakan tablet yang menghasilkan gas akibat reaksi asam basa. Komponen basa yang digunakan merupakan logam alkali seperti potasium karbonat dan bikarbonat serta sodium karbonat dan sodium bikarbonat, sedangkan komponen asam yang digunakan seperti asam tartarat, fumarate, malat, adipat dan sitrat yang akan menghasilkan buih. Sodium karbonat sering digunakan karena harganya lebih murah, kelarutan tinggi, dan intensitas reaksinya baik. Asam sitrat merupakan asam yang paling sering digunakan karena memiliki rasa mirip jeruk. Asam malat harga lebih mahal namun dapat menghasilkan rasa tablet lebih halus. Asam fumarat, malat dan tartarat memiliki sifat kelarutan air yang rendah sehingga dapat digunakan pada konsentrasi kecil (İpci *et al.*, 2016; Lodhi *et al.*, 2022).

Tablet effervescent memiliki sistem penghantaran apung menggunakan matrik yang dibuat dari polimer yang dapat mengambang atau matrik yang mengandung ruang cairan yang menjadi gas pada suhu tubuh. Proses pemecahan tablet effervescent dalam air dapat terlihat pada suhu 17 – 20 °C. Reaksi ini disebabkan oleh karbon dioksida yang dihasilkan oleh netralisasi pada lapisan effervescent bagian

dalam dengan difusi air melalui lapisan membran luar yang dapat membengkak. Lapisan dalam tablet dibuat dalam dua lapisan, lapisan dalam terbagi dalam dua sub layer untuk memisahkan komponen asam dan basa, lapisan dalam sub layer mengandung natrium bikarbonat dan asam tartarat terkandung di lapisan luar sub layer. Lapisan luar bersifat mudah mengembang mengandung polyvinyl asetat dan shellac murni (İpci *et al.*, 2016; Patel and Siddaiah, 2018; Lodhi *et al.*, 2022).

Keuntungan tablet effervescent dibandingkan tablet konvensional antara lain dapat larut secara sempurna dan tercampur rata sehingga tidak terjadi konsentrasi obat yang terlokalisasi. Tablet effervescent memiliki rasa yang enak sehingga menjadi solusi bagi pasien yang mengalami kesulitan menelan tablet atau mengalami sakit tenggorokan, iritasi terhadap lambung kecil, lebih efisien dalam pencernaan obat serta memiliki stabilitas baik. Tablet effervescent dapat meningkatkan asupan dan membantu rehidrasi karena penggunaan tablet dilarutkan menggunakan cairan (İpci *et al.*, 2016; Patel and Siddaiah, 2018).

Beberapa keterbatasan tablet effervescent antara lain tidak dapat menutupi rasa tidak enak dari beberapa bahan aktif obat, memiliki ukuran tablet yang besar dan membutuhkan bahan pengemas khusus, harga obat lebih mahal, serta membutuhkan fasilitas produksi khusus (İpci *et al.*, 2016; Patel and Siddaiah, 2018).

2. Tablet kempa digunakan pada rongga mulut

a. Tablet hisap

Tablet hisap merupakan tablet yang dibiarkan melarut di rongga mulut atau tenggorokan, mengandung satu atau lebih zat aktif. Tablet hisap memiliki rasa manis dan mengandung gula, digunakan untuk mengobati iritasi

mulut dan tenggorokan. Tablet hisap dapat membantu penyerapan obat secara sistematis, digunakan pada pasien yang kesulitan menelan obat padat oral dan obat yang digunakan dibiarkan melarut dengan pelan untuk menghasilkan dosis berkelanjutan di mulut. Tablet hisap dirancang memberikan efek lokal pada tenggorokan, mendinginkan serta melegakan tenggorokan (Gopale, Jethawa and Shelke, 2022).

Tablet hisap dibedakan menjadi empat jenis yaitu basis gula, *caramel based medicated lozenge*, tablet hisap kompresi dan tablet hisap lunak. Tablet jenis basis gula mengandung gula, pembawa bebas gula, dan bahan pengisi. Tablet *caramel based medicated lozenge* mengandung basis caramel dan memiliki bentuk kenyal dengan penggunaan dikunyah. Tablet hisap kompresi dibuat apabila obat yang dibuat dapat tahan terhadap pemanasan menggunakan metode granulasi basah. Tablet hisap lunak mengandung polietilen glikol, akasia dan bahan semacamnya (Pertiwi, Sriwidodo and Nurhadi, 2020).

Tablet hisap dapat bertahan hingga 30 menit di mulut namun tergantung pada masing – masing individu. Laju ekskresi dan penyerapan obat dapat berbeda pada setiap pasien, hal ini dipengaruhi oleh pengisapan dan produksi air liur. Obat yang dapat dibuat sediaan tablet hisap antara lain analgesik, obat penenang, antihistamin, aromatik, kortikosteroid, anestesi, antimikroba, antiseptik, antitusif, dan dekonjestan. Pasien yang sakit batuk dapat teredakan menggunakan tablet hisap (Gopale, Jethawa and Shelke, 2022).

Pembuatan tablet hisap menggunakan beberapa metode yaitu kempa langsung, *heat and congealing*, *melting and mold*, granulasi basah. Komponen bahan obat dicampur

dan dipadatkan menggunakan tekanan kompresi. Kandungan gula dihaluskan menjadi serbuk halus ditambahkan pada proses granulasi basah. Pemanis dapat ditambahkan gula atau sirup jagung yang diayak menggunakan ayakan no 2 – 8 mesh, setelah proses pengeringan dan penggilingan dilakukan pengayakan ukuran 10 – 30 mesh. Bahan perasa dan emolien ditambahkan sebelum dilakukan kompresi. Formula tablet hisap mengandung basis gula, bahan pengisi, pelubrican, isomalt, pengikat, pewarna, perasa dan *whipping agent* (Pothu and Yamsani, 2014; Pertiwi, Sriwidodo and Nurhadi, 2020; Gopale, Jethawa and Shelke, 2022).

Beberapa kelebihan tablet hisap antara lain dapat mencapai efek tertentu dengan memperpanjang waktu obat di rongga mulut, dapat digunakan tanpa menggunakan air, teknik non invasif, memiliki potensi menurunkan frekuensi dosis, meminimalkan ketidaknyamanan di lambung, memiliki kemampuan melewati *first pass metabolism*, dan meningkatkan kepatuhan pasien karena memiliki rasa yang enak sehingga dapat digunakan pada pasien anak dan usia lanjut (Pothu and Yamsani, 2014; Pertiwi, Sriwidodo and Nurhadi, 2020; Gopale, Jethawa and Shelke, 2022).

Beberapa keterbatasan tablet hisap antara lain tidak dapat diberikan pada pasien anak kurang dari 6 tahun, obat dapat dikenali sebagai permen anak – anak sehingga penggunaan perlu diawasi orang tua, pembuatan obat tidak mudah dan membutuhkan suhu tinggi (Pertiwi, Sriwidodo and Nurhadi, 2020), dan distribusi obat tidak tersebar luas di air liur (Pothu and Yamsani, 2014; Gopale, Jethawa and Shelke, 2022).

b. Tablet sublingual

Tablet sublingual merupakan tablet yang digunakan dengan menempatkan tablet di bawah lidah dan obat langsung masuk ke dalam sistem sirkulasi melalui permukaan ventral lidah dan dasar mulut. Obat akan cepat diserap ke dalam vena ventrikulat yang terletak di bawah mukosa mulut, diedarkan melalui vena wajah, vena jugularis interna, dan vena braciocephalic selanjutnya menuju sirkulasi sistemik. Sistem retensi obat ke dalam mukosa mulut melalui penyebaran laten ke dalam lapisan lipoid. Retensi obat dalam bentuk tablet sublingual 3 sampai 10 kali lebih besar dibandingkan penggunaan tablet konvensional. Kelarutan obat tinggi hanya dengan sedikit cairan ludah umumnya tablet dapat hancur di rongga mulut (Sah, Badola and Shri, 2016; Prathusha and Kamarapu, 2017).

Tablet sublingual memiliki kelebihan dibandingkan tablet konvensional karena bagian bawah lidah terdapat banyak pembuluh darah, permulaan aktivitas yang cepat, meningkatkan bioavailabilitas, tidak dipengaruhi oleh makanan, meningkatkan kepatuhan pasien, dan sediaan yang mudah digunakan. Obat yang dapat dibuat sediaan tablet sublingual seperti nitrogliserin, fentanyl sitrat, buprenorphine hidroklorida, ergotamine tartrat, ergoloid mesylate, asenapin, zolpidem tartrat (Prathusha and Kamarapu, 2017).

Tablet sublingual tidak dapat diaplikasi pada semua obat karena terdapat pengaruh kelarutan obat tersebut oleh pH, berat molekul, kelarutan dalam lemak sehingga akan berdifusi lambat sehingga tidak memberikan efek yang kuat. Beberapa faktor yang mempengaruhi absorpsi tablet sublingual antara lain lipofilisitas obat, kelarutan obat dalam ekskresi saliva, pH dan pKa saliva, ikatan dengan

mukosa mulut, ketebalan epitel mulut. dan koefisien partisi (Sah, Badola and Shri, 2016; Prathusha and Kamarapu, 2017; Sain *et al.*, 2023).

Pembuatan tablet sublingual menggunakan metode kempa langsung, cetakan kompresi dan *freeze drying*. Metode kempa langsung merupakan metode yang paling banyak digunakan karena metode paling sederhana dan ekonomis. Metode kempa langsung sesuai untuk obat yang tidak tahan panas menggunakan bahan superdisintegran, bahan pengikat kering, pemanis, perasa dan lubrikan. Metode cetak kompresi akan hancur dan larut dengan cepat dan memiliki kekurangan tablet yang dihasilkan tidak memiliki kekuatan mekanik yang baik. Metode *freeze drying* merupakan metode menghabiskan biaya produksi paling mahal, terbatas pada obat yang tahan panas, produksinya membutuhkan waktu lama, dan menghasilkan produk dengan kekuatan mekanik yang tidak baik karena dihasilkan tablet dengan porositas tinggi (Prathusha and Kamarapu, 2017).

Tablet sublingual memiliki keuntungan antara lain onset cepat dibandingkan sediaan oral lainnya, tidak mengalami metabolisme di hati, meningkatkan kenyamanan pasien karena tidak merasakan nyeri akibat obat injeksi, dosis obat lebih rendah, permukaan kontak obat besar, dapat digunakan pada pasien yang membutuhkan efek cepat, absorpsi cepat, dan kelarutan dan pecahnya obat dalam rongga mulut cepat (Sah, Badola and Shri, 2016).

Keterbatasan tablet sublingual antara lain penggunaan obat dapat mengganggu makan, minum maupun berbicara sehingga tidak dapat digunakan jangka panjang, obat tidak dapat digunakan apabila pasien tidak kooperatif, pasien tidak boleh merokok karena dapat mengurangi penyerapan obat (Sah, Badola and Shri, 2016).

c. *Orally Disintegrating Tablet (ODT)*

ODT merupakan tablet disintegrasi secara per oral yang telah dikembangkan karena lebih disukai dibandingkan sediaan tablet dan kapsul konvensional sehingga dapat meningkatkan kepatuhan pasien. ODT memiliki karakteristik tidak bersalut, cepat hancur dan larut di mulut, dengan pemakaian obat diletakkan di bagian lidah sebelum ditelan. ODT telah dikembangkan pada pasien penyakit sistem saraf pusat, gastrointestinal dan onkologi (Slavkova and Breitreutz, 2015; Abay and Ugurlu, 2016). ODT dapat diformulasi menggunakan metode kempa langsung dan granulasi basah. ODT dapat hancur dalam waktu 180 detik di mulut dan kurang dari 30 detik pada uji waktu hancur secara in vitro. Beberapa uji dilakukan untuk mengetahui kualitas ODT, beberapa uji penting yang dilakukan seperti uji disintegrasi dan uji disolusi secara in vitro pada pH 1,2 dan 6,8 (Abay and Ugurlu, 2016; Suhery, Fernando and Giovanni, 2016).

Keuntungan utama ODT yaitu menggabungkan keunggulan formulasi tablet cair dan konvensional sehingga memberikan kemudahan menelan seperti formula cair, tidak memerlukan air untuk menelan tablet, mudah larut dan hancur dalam air liur, rasanya menyenangkan, tidak atau sedikit meninggalkan residu di mulut saat diberikan, mudah dibawa, metode produksi kempa langsung menurunkan biaya produksi, dapat diberikan pada semua pasien kecuali bayi, dosis akurat, penyerapan obat cepat, bioavailabilitas meningkat, first pass metabolisme dapat dikurangi, dan cocok digunakan pada obat dengan aktivitas lepas terkendali (Abay and Ugurlu, 2016).

Beberapa keterbatasan ODT antara lain kesulitan formulasi obat dosis besar seperti antibiotik, kekuatan

mekanik obat rendah, beberapa bahan aktif dan eksipien meninggalkan rasa pahit, higroskopis, obat harus stabil terhadap air dan saliva, dan membutuhkan pengemas khusus yang dapat menjaga stabilitas dan keamanan obat (Slavkova and Breitzkreutz, 2015; Abay and Ugurlu, 2016).

DAFTAR PUSTAKA

- Abay, F. and Ugurlu, T. 2016. 'Orally Disintegrating Tablets : A Short Review Orally Disintegrating Tablets: A Short Review', *Journal of Pharmaceutics & Drug Development*, 3(3), pp. 1–8. Available at: <https://doi.org/10.15744/2348-9782.3.303>.
- Ando, M. *et al.* 2007. 'Evaluation of a novel sugar coating method for moisture protective tablets', *International Journal of Pharmaceutics*, 336(2), pp. 319–328. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2006.12.015>.
- Arora, R., Rathore, K.S. and Bharakatiya, M. 2019. 'An Overview on Tablet Coating', *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 7(4), pp. 89–92. Available at: <https://doi.org/10.22270/ajprd.v7i4.547>.
- Blicharski, T. *et al.* 2019. 'Challenges in technology of bilayer and multi-layer tablets: A mini-review', *Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences*, 32(4), pp. 229–235. Available at: <https://doi.org/10.2478/cipms-2019-0039>.
- Deeksha, R.P. *et al.* 2017. 'Formulation and evaluation of enteric coated piroxicam loaded beads', *Advanced Science Letters*, 23(3), pp. 1837–1840. Available at: <https://doi.org/10.1166/asl.2017.8548>.
- Gopale, O., Jethawa, S. and Shelke, S. 2022. 'Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development', *Asian Journal of Pharmaceutical Research and Development*, 10(2), pp. 129–134.
- İpci, K. *et al.* 2016. 'Effervescent tablets: a safe and practical delivery system for drug administration', *ENT Updates*, (April), pp. 46–50. Available at: <https://doi.org/10.2399/jmu.2016001009>.
- Kemenkes RI. 2020. *Farmakope Indonesia Edisi VI*. Edisi VI. Jakarta: Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.

- Kumar, V., Bala, R. and Gill, N.S. 2021. 'a Comprehensive Review on Tablet Coating in Pharmaceutical Industry', *International Journal of Biology, Pharmacy and Allied Sciences*, 10(10), pp. 2148–2153. Available at: <https://doi.org/10.31032/ijbpas/2021/10.10.1040>.
- Lodhi, V.D. *et al.* 2022. 'Asian Journal of Dental and Health Sciences Effervescent Tablets : Everything You Need To Know', 2(4), pp. 1–8.
- Masih, A. *et al.* 2017. 'Fast Dissolving Tablets: A Review', *International Journal of Current Pharmaceutical Research*, 9(2).
- Patel, S.G. and Siddaiah, M. 2018. 'Journal of Drug Delivery and Therapeutics Formulation and evaluation of effervescent tablets : a review', *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 8(6), pp. 296–303.
- Pertiwi, I., Sriwidodo, S. and Nurhadi, B. 2020. 'Formulasi dan Evaluasi Tablet Hisap Mengandung Zat Aktif Bersifat Higroskopis', *Majalah Farmasetika*, 6(1), pp. 70–84. Available at: <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v6i1.27419>.
- Pothu, R. and Yamsani, M.R. 2014. 'Lozenges Formulation and Evaluation : A Review', *International Journal of Advances in Pharmaceutical Research reformulated*, 5(5), pp. 290–298. Available at: www.jpronline.info.
- Prathusha, P. and Kamarapu, P. 2017. 'A review on sublingual tablets', *Journal of Formulation Science & Bioavailability*, 1(1), pp. 1–2. Available at: <https://doi.org/10.4172/2577-0543.1000103>.
- Rathore, S.B.S. *et al.* 2013. 'Formulation and evaluation of enteric coated tablet of Ilaprazole', *International Current Pharmaceutical Journal*, 2(7), pp. 126–130. Available at: <https://doi.org/10.3329/icpj.v2i7.15156>.

- Sah, S., Badola, A. and Shri, P.K. 2016. 'Sublingual Tablets : An Overview', *Indian Journal of Pharmaceutical and Biological Research (IJPBR)*, 4(2), pp. 20–26. Available at: <https://doi.org/10.32628/ijrst207357>.
- Sain, V.S. *et al.* 2023. 'Sublingual Tablet Novel Drug Delivery System', *Mukt Shabd Journal*, 12(5), pp. 458–466.
- Salawi, A. 2022. 'Pharmaceutical Coating and Its Different Approaches, a Review', *Polymers*, 14(16). Available at: <https://doi.org/10.3390/polym14163318>.
- Seo, K.S. *et al.* 2020. 'Pharmaceutical application of tablet film coating', *Pharmaceutics*, 12(9), pp. 1–20. Available at: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics12090853>.
- Shende, P., Shrawne, C. and Gaud, R.S. 2012. 'Multi-layer tablet: Current scenario and recent advances', *International Journal of Drug Delivery*, 4(4), pp. 418–426.
- Slavkova, M. and Breitzkreutz, J. 2015. 'Orodispersible drug formulations for children and elderly', *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [Preprint], (March). Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejps.2015.02.015>.
- Suhery, W.N., Fernando, A. and Giovanni, B. 2016. 'Comparison Method Wet Granulation and Direct Compression of Physical Properties and Disintegration Time of Orally Disintegrating Tablets Piroxicam', *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 2(2), pp. 138–144. Available at: <http://jsfkonline.org/index.php/jsfk/article/view/65>.
- Sulaiman, T.N.S. and Sulaiman, S. 2020. 'Excipients For Tablet Manufacturing With Direct Compression Method', *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 3(2), pp. 64–76.
- Yunarto, N. 2014. 'Optimasi Formula Tablet Salut Enterik Natrium Diklofenak dengan Bahan Penyalut Kollicoat 30 D', *Jurnal Kefarmaasian Indonesia*, 4(2), pp. 65–74.

Zaman, N.N. and Sopyan, I. 2020. 'Metode Pembuatan dan Kerusakan Fisik Sediaan Tablet', *Majalah Farmasetika*, 5(2), pp.82-93.

BAB 5

PENYUSUNAN FORMULA TABLET

Oleh Arif Wijayanto

5.1 Tablet

Tablet merupakan sediaan padat yang dapat mengandung satu maupun lebih bahan obat dengan atau tanpa bahan pengisi. Tablet berbentuk kapsul umumnya disebut kaplet. Bolus adalah tablet besar yang digunakan untuk obat hewan besar. Pada umumnya tablet berbentuk cakram pipih gepeng, bundar, segitiga dan lonjong. Bentuk khusus ini dimaksud untuk menghindari, mencegah, dan menyulitkan pemalsuan serta agar sediaan lebih mudah dikenal orang. Warna tablet pada umumnya putih sedangkan tablet yang mempunyai warna dapat disebabkan zat aktifnya berwarna, akan tetapi terdapat juga tablet yang sengaja diberikan warna dengan maksud agar tablet lebih menarik / meningkatkan estetika, mencegah pemalsuan dan membedakan tablet yang satu dengan tablet yang lain, contohnya pada tablet yang memiliki dua atau tiga lapisan warna berbeda sehingga lebih mudah dikenali maupun diidentifikasi oleh masyarakat maupun produsen.

Dalam hal, pembuatan atau pencetakan tablet maupun kaplet dapat dilakukan modifikasi penyusunan formulasi dengan tetap memperhatikan faktor keamanan, efikasi, efektifitas dan stabilitas dari sediaan tablet tersebut. Modifikasi tersebut dapat mempunyai tujuan untuk meningkatkan maupun mempertahankan keamanan, efikasi, efektifitas, stabilitas, menutupi atau memperbaiki rasa pahit yang kurang nyaman pada obat dengan dilapisi penyalutan, mempermudah diproduksi secara massal dengan berbagai dosis dengan harga yang relatif dapat

terjangkau masyarakat sehingga lebih ekonomis dimana rute pemberian obat oral seperti sediaan tablet merupakan rute yang paling banyak digunakan untuk obat yang berefek secara sistemik, setidaknya 80% obat yang menghasilkan efek sistemik diberikan secara oral sehingga paling banyak digunakan oleh masyarakat.

Dalam merancang suatu formulasi harus diperhatikan sifat fisika dan kimia zat aktif maupun komponen penyusun lainnya yang akan dibuat tablet, menentukan dosis zat aktif yang disesuaikan dengan terapi dan teknologinya, rancangan formulasi harus diketahui sifat absorpsinya di lambung atau di usus, mempertimbangkan zat tambahan yang akan dicampur atau digunakan. Oleh karena itu, dapat dilakukan pendekatan sistematis dalam suatu perancangan formulasi sediaan tablet seperti mengidentifikasi tempat optimal untuk pelepasan zat aktif khusus untuk saluran cerna, absorpsi baik di lambung maupun di usus mengetahui stabilitas kimia zat aktif di lingkungan absorpsi dimana zat aktif basa absorpsinya di lambung dan zat aktif asam absorpsinya di usus, mengidentifikasi metode pembuatannya dengan cara metode basah atau kering sesuai dengan sifat-sifat zat aktifnya, pemilihan eksipien yang sesuai, membuat formulasi percobaan untuk evaluasi *in vitro* dengan cara membuat tablet dengan sejumlah kecil atau secukupnya sesuai metode uji yang diperlukan dengan tujuan seperti menetapkan zat aktif tiap tablet menetapkan bentuk zat aktif (keseragaman kandungan) yang sesuai menetapkan bobot tablet (keseragaman bobot), menetapkan metode pembuatan dengan metode granulasi basah atau granulasi kering, menetapkan eksipien per tablet, melakukan percobaan secara *in vitro* sesuai persyaratan yang ditetapkan, Farmakope Indonesia maupun Farmakope lainnya hingga dilakukan percobaan secara *in vivo*

5.2 Komponen Tablet

Komponen dasar penyusun pada suatu formulasi tablet dapat terdiri atas zat aktif, bahan pengisi (*diluent*), bahan pengikat (*binder*), bahan penghancur (*disintegrant*), pelincir (*glidant*) dan pelicin (*lubricant*). Selain komponen dasar penyusun formulasi tablet tersebut, tablet dapat mengandung bahan pewarna (*coloring*), bahan penyalut, bahan pengaroma, serta bahan pemanis.

5.2.1 Zat aktif

Zat aktif yang terdapat dalam sediaan tablet harus memenuhi syarat yang ditentukan farmakope, terutama berkaitan dengan keamanan dan stabilitasnya. Tablet memberikan keamanan, stabilitas dan kenyamanan untuk pemberian zat aktif bahan obat dengan mempertimbangkan stabilitas fisikokimia yang baik dan memberikan dosis yang akurat dibandingkan dengan bentuk sediaan larutan. Kualitas dan karakteristik suatu sediaan tablet harus memenuhi standar yang dapat diterima, mempertahankan kualitas tablet bertujuan untuk menghasilkan obat dengan jaminan efikasi, keamanan dan penampilan yang baik, dengan mengetahui sifat bahan baku, masalah yang terjadi dalam formulasi dapat diprediksi. Higroskopisitas merupakan salah satu parameter kritis yang menentukan kualitas dan desain tablet yang juga dapat menyebabkan terjadinya hidrolisis pada suatu bahan obat. Suatu bahan aktif maupun bahan tambahan dikatakan higroskopis apabila terjadi peningkatan berat lebih dari 2% ketika ditempatkan pada RH 66% temperature ruang selama 24 jam maupun selama pembuatan tablet, kelembapan dapat memberikan reaksi yang tidak diinginkan, sehingga dapat menghasilkan kualitas tablet yang kurang baik. Kapasitas bahan serbuk maupun granul yang dihasilkan untuk mengalir berkurang karena adanya kelembapan. Dalam kompresi tablet, kompresi serbuk dapat dilakukan di bawah tekanan tinggi hanya dalam keadaan kering. Kelembapan menyebabkan penggumpalan dan caking,

dekomposisi obat, menurunkan nilai obat dan menyebabkan kerusakan pada proses tableting. Penyerapan air dan efeknya pada waktu hancur tablet yang dikombinasikan dengan eksipien telah menunjukkan bahwa sifat fisik tablet dipengaruhi oleh absorpsi atau desorpsi air selama penyimpanan. Selain itu, zat aktif yang memiliki kelembaban tinggi dapat menghasilkan masalah penempelan pada dinding die saat kompresi tablet. Oksidasi merupakan jalur degradasi paling umum kedua pada bahan aktif obat, setelah hidrolisis. Namun, berbeda dengan terjadinya hidrolisis, pada proses oksidasi secara mekanis lebih kompleks dan menghasilkan produk degradasi yang lebih luas sehingga lebih sulit dikendalikan. Kecenderungan suatu obat terhadap oksidasi ditentukan selama orientasi bahan pada saat praformulasi. Namun, penelitian terkait keadaan degradasi dalam keadaan padat dapat dicapai dengan studi yang dipercepat terhadap campuran obat dan bahan tambahan (eksipien), karena eksipien juga dapat sebagai sumber pengotor paling umum yang berpotensi memulai oksidasi produk obat padat. Berdasarkan hasil penelitian ini, parameter kritis dapat diidentifikasi dan tindakan yang tepat dapat diambil untuk menghindari masalah yang ditimbulkan oleh oksidasi terhadap kualitas produk obat. Untuk obat yang rentan terhadap oksidasi, kompatibilitas dengan beberapa eksipien mungkin menjadi masalah. Dengan pengetahuan tentang produk degradasi, metode indikasi stabilitas dapat dikembangkan, yang merupakan titik awal pengembangan metode akhir untuk analisis suatu formulasi. Formulasi obat terus dianalisis selama pengembangannya, dengan fokus khusus pada stabilitas obat. Informasi ini, pada gilirannya, mempengaruhi pemilihan eksipien yang sesuai sampai diperoleh stabilitas formulasi yang memadai, misalnya penambahan antioksidan untuk senyawa yang rentan terhadap oksidasi. Bahkan setelah produk obat disetujui untuk diproduksi dan diedarkan, pemasok eksipien mungkin berubah selama siklus hidupnya atau kualitas eksipien yang

berbeda mungkin digunakan. Semua perubahan ini harus dipantau secara ketat dari sudut pandang analitis, karena pengotor degradasi tertentu mungkin meningkat. Dalam kebanyakan kasus, obat stabil dalam bentuk murninya, dengan ketidakstabilan yang timbul karena pencampurannya dengan eksipien yang mungkin mengandung sejumlah pengotor yang kemudian dapat bereaksi dengan obat. Pengotor yang paling umum dalam eksipien adalah peroksida dimana jika dilihat dari sudut pandang oksidasi, logam berperan penting meskipun logam tersebut terdapat dalam jumlah kecil.

5.2.2 Eksipien

Eksipien yang ditambahkan pada pembuatan tablet pada umumnya adalah zat penghancur, zat pengisi, zat pelincir, zat pengisi, zat pembasah, zat pewarna dan zat pemberi rasa. Dasar pemilihan eksipien untuk sediaan adalah kompatibilitas yaitu zat aktif dan zat tambahan harus dapat tercampurkan baik secara fisik dan secara kimia dengan persyaratan:

1. Pembuatan tablet harus menjadi lebih mudah dan lebih baik dengan adanya eksipien
2. Eksipien yang terpilih harus mampu membuat mutu tablet lebih baik sehingga mendukung pemenuhan syarat sediaan tablet.
3. Eksipien harus mampu melepaskan zat aktif sesuai desain sediaan tablet yang diformulasikan
4. Tidak mempersulit penetapan atau identifikasi kadar zat aktif
5. Mampu memperbaiki atau mendukung stabilitas fisik dan kimia zat aktif
6. Mampu menghasilkan granul yang mempunyai sifat aliran dan kompresibilitas yang dikehendaki.

a. Bahan pengisi (*diluent*)

Diluent pada umumnya berfungsi untuk memperbesar volume massa agar mudah dicetak atau dibuat. Bahan pengisi ditambahkan jika zat aktifnya sedikit atau sulit dikempa. Contohnya bahan pengisi adalah Lactosum, Amylum, Kalsium fosfat di basa, Sorbitol dan Selulosa, Mikroskristal. Zat yang ditambahkan ke dalam formulasi tablet bertujuan untuk menyesuaikan bobot dan ukuran tablet sehingga sesuai dengan persyaratan, untuk membantu kemudahan dalam pembuatan tablet, dan meningkatkan kualitas sediaan tablet. *Diluent* pada umumnya diperlukan bila dosis obat tidak cukup untuk membuat bulk. Pada obat berdosisi tinggi tidak dibutuhkan pengisi (contohnya aspirin atau antibiotika tertentu). Suatu *diluent* harus memiliki kriteria *inert*, memiliki harga yang ekonomis dan dapat memperbaiki daya kohesi dan daya alir sehingga dapat dikempa atau dicetak secara langsung. *Diluent* yang sering digunakan adalah berasal dari bahan organik dan anorganik. Pada umumnya adalah zat inert dan dapat mempengaruhi sifat biofarmasi, kimia, disolusi zat aktif, contohnya garam Ca^{2+} dalam Tetrasiklin mempengaruhi absorpsinya karena terjadi suatu ikatan kompleks. Disamping itu, Lactosum bila dicampurkan dengan senyawa basa amin garamnya maka lama kelamaan tablet tersebut akan menjadi hitam. Kelembaban yang ada akan mempengaruhi zat aktif oleh karena itu, sifat higroskopis merupakan hal yang penting dalam pemilihan eksipien dengan pertimbangan:

- 1) Kandungan air yang diserap zat aktif dan eksipien tidak selalu dapat dilepas kembali
- 2) Kandungan lembab dalam granul mempengaruhi sifat-sifat fisik dan kimia zat aktif

- 3) Zat aktif yang sensitif terhadap kelembaban hendaknya tidak dikombinasikan dengan eksipien yang higroskopis
- 4) Bahan pengemas harus dipilih yang sesuai dengan karakter zat aktif maupun bahan tambahan lainnya yang higroskopis
- 5) Data maupun pustaka higroskopis dari suatu bahan dapat membantu dalam mendesain obat.

Hal-hal yang harus diperhatikan pada bahan-bahan eksipien tertentu, yaitu:

1) Lactosum (Laktosa)

Dikenal juga sebagai gula susu dan banyak digunakan sebagai pengisi, karena menunjukkan stabilitas dengan banyak zat aktif. Dalam perdagangan dikenal terdapat tiga macam jenis laktosa yaitu:

- a) Laktosa hidrat yaitu untuk formulasi yang harus digranulasi, kadar air 5% air Kristal, biasanya digunakan untuk pembuatan tablet secara granulasi.
- b) Laktosa anhidrat yang mempunyai banyak keuntungan yaitu tablet menunjukkan waktu penghancuran yang cepat, tidak rapuh, tidak terjadi pelekatan, untuk tablet cetak langsung
- c) Laktosa *spray-dried*, pada pembuatan tablet yang menggunakan zat pengisi tersebut akan menunjukkan tingkat stabilitas fisika yang lebih bagus daripada bahan yang lainnya tetapi kecenderungan merubah warna menjadi gelap lebih cepat.

2) Amylum/ *Starch* (Pati)

Pati atau lazim disebut *starch* dapat diperoleh dari tanaman jagung, gandum maupun kentang dan

digunakan sebagai pengisi, pengikat dan penghancur. Tablet yang mengandung pati dengan konsentrasi tinggi seringkali dan sulit kering khususnya jika menggunakan pengering *fluidized bed*. Untuk tablet yang dibuat dengan kempa langsung maka biasanya digunakan *starch* 1500 atau pati jagung karena mempunyai daya alir bagus.

3) Manitol

Manitol lebih banyak digunakan sebagai pengisi untuk tablet kunyah, rasa yang enak sangat menjadi pertimbangan. Rasa manisnya sekitar 72% dari gula. Manitol memiliki daya air yang buruk sehingga harus ditambahkan glidan dalam jumlah yang cukup besar tetapi mannitol tidak higroskopis sehingga penggunaannya lebih baik.

4) Sorbitol

Sorbitol adalah isomer optik dari maitol tetapi berbeda dengan mannitol dimana Sorbitol higroskopis dan lebih larut dalam air. Penggunaannya seringkali digabungkan dengan dikalsium fosfat sebagai pengisi dalam tablet kempa langsung.

5) *Microcrystalline selulosa* (Avicel)

Avicel lebih banyak digunakan dalam pembuatan tablet dengan metode kempa langsung. Avicel terdapat dalam dua bentuk yaitu avicel PH 101 berbentuk serbuk dan avicel PH 102 berbentuk granul. Avicel menunjukkan kekerasan dan friability yang baik. Avicel dapat bertindak sebagai pengikat dan penghancur. Tetapi, bahan ini jarang digunakan sendiri karena harganya yang cukup mahal. Tablet yang mengandung Avicel cukup banyak biasanya akan mudah melunak bila terpapar oleh kelembaban.

6) Dikalsium Phosphat

Dikalsium Phosphat cukup banyak dipergunakan dalam pembuatan tablet secara metode kempa langsung yang pada umumnya dapat dipergunakan sebagai pengisi dan pengikat.

7) Sukrosa

Sukrosa berfungsi sebagai pengisi dan pengikat dengan nama lain Sugartab, Nu-tab, Di-pac. Semua sukrosa campuran ini pada umumnya digunakan dalam pembuatan tablet kunyah dengan kempa langsung. Ketiga produk ini memiliki rasa yang enak dan manis sehingga tidak membutuhkan pengaroma. Tetapi, bahan ini biasanya higroskopis bila terpapar udara. Bahan lain yang biasa digunakan adalah Kalsium sulfat dihidrat, Kalsium laktat trihidrat, Dekstrosa, Inositol, Amilosa dan sebagainya.

b. Bahan pengikat (*binder*)

Binder merupakan bahan yang berfungsi memberikan daya adhesi pada masa serbuk pada saat proses granulasi serta menambahkan daya kohesi pada bahan pengisi. Binder bertujuan untuk tidak pecah dan retak dan dapat dibentuk menjadi granul sehingga dikempa atau dicetak (Anief, 1994). Terdapat dua golongan binder yaitu

- 1) Polimer alam seperti Amylum, GOM seperti acassia, Tragakan dan Gelatin.
- 2) Polimer sintesis seperti Polivinilpirolidon, Metilselulosa, Etilselulosa, dan Hidrosipropilselulosa.

Binder ditambahkan pada formulasi tablet untuk menambah daya kohesif serbuk, yang dibutuhkan dalam mengikat serbuk menjadi granul, dimana di bawah

pengempaan akan membentuk massa yang kohesif atau kompak menjadi tablet. Daya ikat granul akan lebih kuat bila pengikat diberikan dalam bentuk larutan atau spray. Kriteria pemilihan pengikat adalah bercampur dengan bahan lain dari tablet, harus dapat meningkatkan daya lekat yang cukup dari serbuk, dapat membiarkan tablet hancur dan obat larut dalam saluran pencernaan, melepaskan zat aktif untuk diabsorpsi. Bahan-bahan yang biasa digunakan sebagai pengikat adalah Akasia, turunan Selulosa, Gelatin, Gelatin akasia, Glukosa, Povidone, Pasta amylum, Sukrosa, Sorbitol, Tragakan, Natrium alginate.

1) Akasia

Akasia merupakan natural gum yang telah digunakan selama beberapa tahun sebagai larutan pengikat. Dalam bentuk larutan dengan konsentrasi 10–25%. Akasia membentuk tablet dengan kekerasan yang moderat. Availabilitas dari tablet yang menggunakan bahan ini tidak menentu, juga karena bahan ini adalah bahan alami sehingga kemungkinan besar terdapat kontaminan bahan asing dan mikroorganisme. Hal tersebut, menyebabkan penggunaannya sekarang sudah terbatas.

2) Tragakan

Tragakan menyerupai akasia yang juga merupakan gum alam dimana yang menimbulkan masalah yang hampir sama dengan akasia. Mucilagonya sulit untuk dibuat. Bila digunakan secara granulasi basah maka pengeringannya haruslah segera untuk mencegah berkembangbiakkan mikroba.

3) Sukrosa

Sukrosa digunakan dalam bentuk sirup dalam konsentrasi antara 50–75%. Tablet yang dibuat dengan menggunakan sirup sebagai pengikat akan kuat, tetapi rapuh dan keras.

4) Gelatin

Gelatin merupakan pengikat yang baik dimana gelatin mampu membentuk tablet sama keras dengan akasia atau tragakantetapi mudah dibuat dan ditangani. Larutan gelatin harus digunakan dalam keadaan panas untuk mencegah terbentuknya gel

5) Glukosa

Glukosa dalam larutan dengan konsentrasi 50% dapat digunakan dengan aplikasi yang sama dengan sukrosa.

6) *Starch*/*Amylum*/Pati

Pati digunakan dalam bentuk pasta akan menghasilkan tablet yang umumnya lunak dan rapuh. Penggunaannya sangat dipengaruhi oleh panas. Pemanasan yang tinggi akan menyebabkan hidrolisa menjadi Dextrin dan kemudian menjadi glukosa, oleh karena itu, penyiapannya haruslah diperhatikan.

7) Turunan Selulosa

Turunan Selulosa seperti Metilselulosa dan Natrium karboksimetilselulosa akan menghasilkan tablet yang kuat tetapi sedikit keras. Bahan ini dapat dipergunakan dalam bentuk larutan dan dalam keadaan kering.

8) Povidon

Povidon dipergunakan dalam bentuk larutan alkohol dengan konsentrasi 3-15%. Granulasi menggunakan bahan Povidone akan menghasilkan granul yang baik, kering dengan cepat dan daya pengempaan yang baik.

c. Bahan penghancur/pengembang (disintegrator)

Disintegrator mempunyai fungsi membantu hancurnya tablet setelah ditelan. Berdasarkan waktu penambahan penghancur ke dalam proses pembuatan tablet penghancur dibedakan menjadi dua yaitu:

- 1) Bahan penghancur dapat diberikan sebelum granulasi dan dikenal sebagai penghancur dalam atau intragranular yang mempunyai fungsi untuk menghancurkan granul menjadi tablet.
- 2) Selama masa lubrikasi sebelum pengempaan disebut sebagai penghancur luar atau extragranular yang mempunyai fungsi untuk menghancurkan tablet menjadi granul dimana terdapat enam kategori penghancur yang sering digunakan yaitu: Amylum, Clays, Selulosa, Algin, Gum dan campuran lainnya.

Harus diperhatikan bahwa sebagian bahan penghancur adalah juga berfungsi sebagai pengikat sehingga harus hati-hati dalam mendesain tablet menggunakan bahan tersebut. Sedangkan berdasarkan mekanisme penghancuran tablet, penghancur dapat dibedakan menjadi:

- 1) Bahan yang meningkatkan aksi dari gaya kapiler dalam memproduksi penyerapan air yang cepat. Bahan ini harus dapat mempertahankan struktur berpori dari tablet selama pengempaan dan menurunkan tegangan antarmuka terhadap air. Pengambilan air oleh partikel dalam tablet melalui pori-pori. Contoh bahannya yaitu Pati, Avicel.
- 2) Bahan penghancur yang mengalami pengembangan. Bahan ini bekerja dengan cara menngembang pada saat menyerap air, sehingga menyebabkan tablet menjadi pecah. Bahan ini menimbulkan sedikit masalah yaitu dapat menghasilkan massa yang lengket dan berbentuk gel yang dapat menahan tablet untuk pecah. Contohnya: Selulosa, Clays dan Alginate.
- 3) Bahan yang menghasilkan gas. Bahan ini, biasanya digunakan bila diinginkan penghancuran dan

kelarutan yang cepat dari tablet. Bahan ini bekerja dengan cara menghasilkan gas pada saat berkontak dengan air, sehingga merusak atau memecah tablet. Tablet ini biasanya disebut tablet effervescent. Bahan ini sangat peka terhadap perubahan kelembaban, contoh bahannya Natrium bikarbonat.

- 4) Enzim bekerja dengan prinsip *heat of wetting* dimana panas yang dihasilkan akibat pembasahan dimana pati akan sedikit bersifat eksotermik pada saat dibasahkan dan sehingga menyebabkan adanya penekanan udara oleh air dalam kapiler atau pori-pori tablet.

a) Pati

Pati merupakan bahan penghancur yang paling umum digunakan. Aktivitasnya sebagai penghancur diakibatkan karena ikatan hidrogen intermolekul yang terbentuk selama pengempaan dan ikatan tersebut lepas saat terpapar kelembaban yang berlebihan.

b) Sodium Starch Glycolate

Bahan ini adalah bahan hasil modifikasi pati yang dipasarkan tersedia dengan nama Primogel dan Explotab. Waktu hancur tablet yang menggunakan bahan ini dapat dimodifikasi tergantung pada kekuatan pengempaan.

c) Clays

Clays seperti veegum dapat digunakan sebagai bahan penghancur pada konsentrasi 2-10% tetapi penggunaannya terbatas karena tablet yang berwarna putih akan berubah warna bila menggunakan Clays.

d) Avicel

Avicel merupakan bahan penghancur yang paling baik bila digunakan di bawah konsentrasi 10%. Avicel akan membiarkan air masuk melalui pori-pori kapiler. Dimana hal ini menyebabkan terputusnya ikatan hidrogen antara Mikrokrystal selulosa yang berdekatan.

e) Alginat

Alginat merupakan bahan koloidal hidrofilik di pasaran tersedia dalam bentuk Asam Alginat atau Natrium alginate. Alginat memiliki afinitas yang besar terhadap air, bahkan lebih dari pati jagung. Asam alginate digunakan dalam konsentrasi 1-5%, sedangkan Natrium alginate dalam konsentrasi 2.5-10%.

f) Gum

Gum dapat digunakan sebagai penghancur karena kemampuannya mengembang dalam air. Gum yang biasanya digunakan sebagai penghancur adalah Agar, Guar gum, Pectin, Tragakan.

d. Bahan pelicin (lubrikan/*lubricant*)

Bahan pelicin berfungsi mengetahui gesekan selama proses pengelompokan tablet dan juga berguna untuk mencegah massa tablet melekat pada cetakan. Contoh bahan pelicin adalah senyawa asam stearat dengan logam, asam stearat, minyak nabati terhidrogenasi, dan ulkum. Umumnya lubrikan bersifat hidrofobik sehingga dapat menurunkan kecepatan disintegrasi dan disolusi tablet. Oleh sebab itu, kadar lubrikan yang berlebih harus dihindari PEG dan garam lauril sulfat juga dapat digunakan, tetapi kurang memberikan daya lubrikasi yang optimal dan memerlukan kadar yang lebih tinggi.

Lubrikan bekerja berdasarkan atas dua mekanisme yaitu:

- 1) Lubrikasi cairan disebabkan karena dua permukaan yang bergerak dan dilicinkan oleh cairan lubrikan, contohnya minyak mineral, tetapi bahan ini tidak digunakan dalam pembuatan tablet karena dapat menimbulkan noda minyak pada tablet.
- 2) Lubrikasi pembatas, lubrikasi ini mengakibatkan bagian polar dari molekul dilindungi oleh karbon berantai panjang dari logam dari permukaan dinding *die*.

Lubrikan dapat diklasifikasikan berdasarkan kelarutannya dalam air, yaitu:

- 1) Lubrikan larut air, contohnya Asam borat, Natrium benzoate, Natrium klorida dan lain-lain.
- 2) Lubrikan tidak larut air, contohnya garam-garam stearat, asam stearat, talk dan lain-lain.

Lubrikan yang sering digunakan adalah yang tidak larut air, hal ini karena lubrikan ini efektif pada konsentrasi yang rendah. Sedangkan lubrikan larut air hanya digunakan pada saat akan membuat tablet yang larut air dengan sempurna sebelum diminum, contohnya tablet effervescent. Kedua lubrikan ini haruslah dicampurkan dalam granulasi setelah dilewatkan pada ayakan No. Mesh 200 karena fungsi lubrikan adalah melapisi tablet sehingga keefektifannya ditentukan oleh luas permukaan.

e. Glidan (Pelincir)

Glidan merupakan bahan yang dapat meningkatkan kemampuan mengalirnya serbuk dimana pada umumnya digunakan dalam gempal langsung tanpa proses granulasi, contohnya silika pirogenik koloidal. Beberapa bahan dapat bertindak sebagai lubrikan,

antiadherent dan glidant tetapi tidak ada bahan yang memiliki tiga sifat tersebut dengan baik sehingga menurut beberapa ahli ada baiknya menggunakan dua jenis bahan yang saling mendukung ketiga sifat tersebut.

f. Pewarna

Pewarna dicampurkan ke dalam tablet umumnya dengan tujuan yaitu:

- 1) Pewarna dapat digunakan sebagai identifikasi dari suatu produk dengan produk yang lain yang dibuat dalam satu pabrik atau suatu produk yang juga diproduksi oleh pabrik lain.
- 2) Pewarna dapat membantu mengurangi waktu pencampuran dalam pembuatan tablet.
- 3) Pewarna ditambahkan untuk nilai estetika sehingga menarik perhatian pasien.

Pewarna yang digunakan haruslah yang disetujui oleh atau terdapat pada daftar FD&C, berdasarkan kelarutannya di air pewarna dapat dibedakan menjadi:

- 1) Pewarna yang larut dalam air (*dyes*), dimana pencampuran dilakukan dengan melarutkan dalam larutan pengikat, hal ini dimaksudkan agar diperoleh keseragaman warna.
- 2) Pewarna yang tidak larut air (*lakes*) dicampurkan dalam keadaan kering, biasanya digunakan dalam kempa langsung.

Bahan pemberi rasa sangat penting dalam pembuatan tablet hisap. Apa yang dirasa mulut saat menghisap tablet sangat terkait dengan penerimaan konsumen nantinya dan berarti juga sangat berpengaruh terhadap kualitas produk. Dalam formula tablet hisap, bahan perasa yang digunakan umumnya juga merupakan bahan pengisi tablet hisap

tersebut, seperti manitol (Syamsuni, 2007). Penggunaan zat pemberi warna dalam sediaan farmasi untuk tujuan estetika, sebagai pembantu sensori untuk pemberi rasa yang digunakan, dan untuk tujuan kekhasan dari produk. Umumnya pewarna yang dipakai harus sinergis dengan rasa yang digunakan pada sediaan. Untuk obat-obat serbuk yang diberikan sebagai tablet kompresi atau kapsul biasanya membutuhkan perbandingan zat warna yang lebih besar ($\pm 0,1\%$) untuk mencapai warna yang diinginkan daripada dengan sediaan cair (Widiati, 2016).

g. Pengaroma dan Pemanis

Pengaroma maupun pemanis pada umumnya dipergunakan untuk memperbaiki rasa seperti pada tablet kunyah. Pengaroma biasanya diperoleh dari bahan alam maupun secara sintetik. Pengaroma jika berupa padatan ditambahkan dalam bentuk butiran spray atau minyak pada saat lubrikasi karena sifat sensitive bahan ini terhadap kelembaban dan kecenderungannya menguap saat ada peningkatan suhu. Pengaroma yang larut air jarang digunakan karena cenderung tidak stabil saat penyimpanan. Minyak pengaroma biasanya ditambahkan dalam bahan lubrikan sebanyak 0.7% b/b tanpa mempengaruhi daya alir. Pemanis ditambahkan utamanya pada tablet kunyah contohnya Manitol, Laktosa, Sukrosa, dan Dekstrosa tetapi kurang menutupi rasa, sehingga biasanya ditambahkan lagi dengan sacharin dan aspartame.

h. Bahan penyalut (*coating agent*), dijelaskan pada bagian jenis tablet berdasarkan jenis bahan. Berdasarkan jenis bahan penyalutnya bertujuan untuk:

- 1) Melindungi zat aktif yang bersifat higroskopis atau tidak tahan terhadap pengaruh udara, kelembapan atau cahaya.
- 2) Menutupi rasa dan bau yang tidak enak.
- 3) Membuat penampilan lebih baik dan menarik
- 4) Mengatur tempat pelepasan obat dalam saluran cerna, misalnya enteric tablet yang pecah di usus

Berdasarkan jenis bahan penyalutnya, tablet dapat dibedakan menjadi:

- 1) Tablet salut biasa/salut gula (*dragee*)
Tablet ini disalut dengan suspensi gula dalam air dan serbuk yang tidak larut, seperti Pati, Kalsium karbonat, Talkum atau Titanium dioksida yang disuspensikan dengan Gom akasia atau Gelatin. Kelemahan salut gula adalah waktu penyalutan lama dan memerlukan penyalutan tahan air. Hal ini dapat memperlambat disolusi dan memperbesar bobot tablet.
- 2) Tablet salut selaput (*film coated tablet/FCT*)
Tablet ini disalut dengan hidroksi profil Metilselulosa, Metil selulosa, hidroksipropil selulosa, Na. CMC dan campuran selulosa asetat stalat dengan PEG yang tidak mengandung air atau mengandung air.
- 3) Tablet salut kempa
Tablet ini disalut secara kempa cetak dengan massa granula yang terdiri atas Laktosa, Kalsium fosfat, dan zat lain yang cocok. Mula-mula dibuat tablet inti, kemudian dicetak kembali bersama granular kelompok lain sehingga terbentuk tablet berlapis (*multi layer tablet*) dimana pada tablet ini, sering digunakan untuk pengobatan secara *repeat action*.

4) Tablet salut enterik (*enteric coated tablet*)

Tablet salut enterik termasuk jenis tablet lepas tunda, jika obat dapat rusak atau inaktif karena cairan lambung atau dapat mengiritasi mukosa lambung, diperlukan penyalut enterik yang bertujuan untuk menunda pelepasan obat hingga tablet melewati lambung.

5) Tablet lepas lambat (*sustained release*)

Dengan efek diperpanjang, efek pengulangan dan lepas lambat dimana pada tablet ini dibuat sedemikian rupa sehingga zat aktif akan tersedia selama jangka waktu tertentu setelah obat diberikan.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H.C. 2008. Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi. Edisi keempat. Penerbit Universitas Indonesia: Jakarta.
- Ansel Howard C, PhD, Allen Loyid V, Jr, PhD, Popovich G Nicholas, 2011, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Form and Drugs Delivery Systems, tenth edition, page: 27-66; 331-376*.
- Ansel Howard C, PhD Allen Loyid V, Jr, PhD, 2014, *Ansel's Pharmaceutical Dosage Form and Drugs Delivery Systems, tenth edition, page: 34-39; 76-92; 102-137; 396-478*.
- Aulton, M.E. 1998. *Pharmaceutics: The Science Of Dossage Form Design*. Churchill Livingstone MC: New York.
- Banker S. Gilbert, Rhodes T. Christopher, *Modern Pharmaceutics, Fourth edition, Revised and Expanded*, Marcel Dekker Inc., New York-Bassel, 2002.
- Dirjen POM. 1979. Farmakope Indonesia edisi ke-III. Departemen Kesehatan Republik Indonesia: Jakarta.
- Dirjen POM. 1995. Farmakope Indonesia Edisi IV, Departemen kesehatan RI: Jakarta.
- Goeswin, A., 2006. Pengembangan Sediaan Farmasi. ITB Press: Bandung.
- Gupta, A.K and Sehwat, S.K. 2011. *Bioavailability enhancement of poorly water soluble drug: A review. International journal of pharmacy and life science; 2:640-650*.
- Lieberman.H.A., Lachman.L., and kanig J L. 1989. *The theory and practice of industrial pharmacy, 3rd Edn, Published by: Varghese publishing house, 430-456*.
- Lachman, L. dkk. 1989. Teori dan Praktek Farmasi Industri. Edisi III jilid 2. Penerbit Universitas Indonesia: Jakarta. American Pharmaceutical Assosiation. 2009. *Handbook Of Pharmaceutical 5th edition. The Pharmaucutical Press: London*.

- Rahayu, F. E., Silvyana, A. E., Warti, L., Umar, S., & Rosaini, H. 2023. *Solid Dispersion System Candesartan-cilexetil Mannitol Co-grinding Method. Pharmaceutical Journal of Indonesia*, 20(01), 83-90. Tungadi R., 2018, *Teknologi Sediaan Solida*, Jakarta, hal 16-30.
- Voigt, R., 1995. *Buku Pelajaran Teknologi Farmasi*. Gajah Mada University Press: Yogyakarta.

BAB 6

PROSES GRANULASI DALAM PEMBUATAN TABLET

Oleh Sri Budiasih

6.1 Pendahuluan

Bentuk sediaan tablet pada prinsipnya dibuat dengan cara cetak langsung, granulasi basah atau dengan cara granulasi kering. Bentuk sediaan ini biasanya mengandung satu atau lebih bahan berkhasiat dan beberapa bahan lain yang ditambahkan (Farmakope Indonesia, 2020).

Pencetakan tablet secara langsung dari massa serbuk menjadi bentuk yang padat hanya melibatkan dua proses yaitu pencampuran dari obat atau bahan berkhasiat dengan bahan tambahan, kemudian dilanjutkan proses pencetakan secara langsung. Pencetakan ini dilakukan tanpa perubahan terlebih dahulu serbuk menjadi granul dan prosesnya dicetak dengan menggunakan mesin yang mempunyai tekanan besar (Farmakope Indonesia, 2020).

Tidak semua bahan berkhasiat dan bahan tambahan dapat dicetak langsung karena proses ini memerlukan syarat dari kedua bahan ini untuk memiliki kekompakan dan sifat alir yang baik. Apabila kedua syarat ini tidak dipenuhi diperlukan proses granulasi (Farmakope Indonesia, 2020).

Granulasi adalah cara yang dilakukan untuk mengubah serbuk dari bahan berkhasiat dan tambahan untuk bergabung sehingga membentuk multipartikel besar (Aulton, 2007).

Proses pembesaran partikel dengan teknik aglomerasi merupakan salah satu proses terpenting dalam menghasilkan

sediaan farmasi terutama tablet atau kapsul. Proses granulasi membuat serbuk halus menjadi bebas mengalir sehingga menjadi mudah untuk proses pencetakan (Shanmugam, 2015).

Granul-granul farmasi biasanya memiliki ukuran yang bervariasi tergantung pada bentuk sediaan dan penggunaannya. Mulai dari 0,2 mm, bahkan untuk sediaan tertentu sampai 4,0 mm. Granul yang dipersiapkan untuk sediaan kapsul atau tablet yang akan dicetak biasanya memiliki ukuran yang spesifik dalam rentang antara 0,2 hingga 0,5 mm. Sedangkan ukuran granul yang lebih besar digunakan sebagai bentuk sediaan itu sendiri (Aulton, 2007).

Namun demikian, granulasi menimbulkan banyak tantangan karena memerlukan tingkat persyaratan yang tinggi berupa kualitas granul yang terbentuk seperti dalam hal keseragaman kandungan dan sifat kimia fisika seperti ukuran granul, kerapatan bulk, porositas, kekerasan, kelembaban, kemampuan pencetakan dan lain-lain bersama dengan sifat-sifat fisika dan stabilitas kimia bahan obat (Shanmugam, 2015).

Berikut pada gambar 6.1 adalah contoh granul farmasetik Ciprofloxacin.



Gambar 6.1. Granul farmasetik

(Sumber : <https://in.all.biz/pharmaceuticals-raw-materials-ciprofloxacin-taste-g228446>)

6.2 Mekanisme Proses Granulasi

Dalam cara pembentukan granul, perlu diperhatikan beberapa proses penting yang berkaitan yaitu (1) cara pembentukan ikatan antar partikel serbuk, dan (2) cara atau proses terbentuknya granul itu sendiri (Aulton, 2007).

6.2.1 Pembentukan Ikatan Partikel

Granul akan terbentuk, terlebih dahulu harus ada ikatan antar partikel dari serbuk yang membuat mereka melekat antara satu dengan yang lain, dan ikatan terbentuk hendaklah kuat sehingga dapat menghindari granul-granul pecah kembali dalam proses seterusnya (Aulton, 2007).

Ada lima cara dalam pembentukan ikatan antar partikel serbuk, yaitu:

1. Ikatan tarik menarik antar partikel serbuk yang sejenis dan berbeda dalam lapisan cairan yang diam.
2. Ikatan antarmuka granul dalam lapisan cairan bergerak.
3. Terbentuknya ikatan penghubung antar serbuk padat setelah pelarut menguap.
4. Ikatan tarik menarik antar serbuk.
5. Saling mengunci dengan cara mekanis.

Ikatan tarik menarik antar partikel serbuk yang sejenis dan berbeda dalam lapisan cairan yang diam.

Adanya sedikit cairan antar serbuk, akan membentuk lapisan tipis yang diam dipermukaan serbuk. Ini dapat mengurangi jarak antar serbuk dan dapat meningkatkan daerah yang berhubungan antar serbuk yang satu dengan yang lain sehingga bertambah kekuatan tarik menarik Van der Waals (Aulton, 2007).

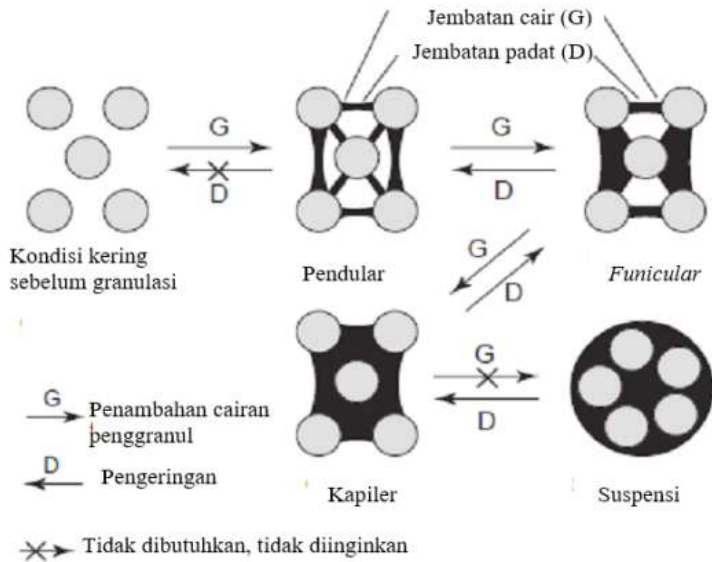
Keadaan ini timbul karena adanya kelembaban dan menimbulkan tarik menarik antara serbuk sejenis yang basah. Dengan pengeringan yang dilakukan, walaupun ada sedikit lembab tertinggal pada granul, sepertinya akan tidak mempengaruhi kekuatan granul yang dihasilkan. Dengan proses pembentukan

granul tanpa adanya air, tekanan yang diberikan akan meningkatkan daerah yang berhubungan antar lapisan yang ada pada permukaan serbuk sehingga mempengaruhi kekuatan granul (Aulton, 2007).

Lapisan-lapisan tipis yang diam juga dapat terbentuk dengan adanya gaya tarik menarik berbeda dari larutan yang terlalu pekat sehingga kekuatan ikatan akan lebih besar daripada yang dihasilkan oleh lapisan bergerak seperti yang dijelaskan di bagian setelah ini, seperti penggunaan lendir dari pati (Aulton, 2007).

Ikatan antarmuka granul dalam lapisan cairan bergerak

Dalam cara granulasi basah, penambahan cairan pada serbuk yang tersedia akan menyebar di antara partikel serbuk sebagai lapisan di permukaan. Penambahan secara terus menerus akan mengakibatkan terbentuknya lapisan yang diam menjadi bergerak. Keadaan penyebaran cairan pada serbuk ini, dapat dilihat apada gambar 6.2 (Aulton, 2007).



Gambar 6.2. Penyebaran cairan antar partikel serbuk selama penambahan dan waktu pengeringan.
(Sumber: Aulton, 2007)

Pada tingkat kelembaban yang rendah dikenal sebagai keadaan *pendular*, partikel akan membentuk ikatan karena adanya tarik menarik antara permukaan cairan dan udara seperti lensa cecin. Keadaan pendular memiliki kekuatan mekanik yang cukup rendah (Lachman, 1986).

Dalam keadaan funikular, di mana bila jumlah air meningkat, hal ini menyebabkan gaya adhesiv karena efek tegangan permukaan antara permukaan udara dan cairan dan penyerapan tekanan hidrostatik dalam jembatan cairan (Jones, 2008).

Pada keadaan kapiler, keadaan di mana semakin meningkatnya jumlah cairan yang tersedia atau ketika semua udara telah dipindahkan dari antara partikel. Berarti keadaan

kapiler tercapai. Gaya adhesiv antar partikel sekarang terutama disebabkan oleh efek kapiler pada antarmuka cairan dan udara (Jones, 2008).

Setelah tiga keadaan tahapan ini, keadaan selanjutnya biasa digunakan dalam pengeringan dengan penyemprotan di mana kekuatan granul tergantung pada tegangan permukaan cairan yang digunakan (Aulton, 2007).

Terbentuknya ikatan penghubung antar serbuk padat setelah pelarut menguap.

Ikatan ini terjadi karena adanya (1) sebagian peleburan (2) bahan cairan pengikat yang mengeras; dan (3) proses pembentukan kristal zat terlarut (Aulton, 2007).

1. Peleburan sebahagian

Hal ini karena tekanan tinggi yang diberikan dalam proses granulasi kering dapat menyebabkan terjadinya peleburan bahan yang bersentuhan yang memiliki titik lebur yang rendah. Apabila tekanan dikurangi akan membentuk kristal dan berikutnya akan terbentuk ikatan antar partikel (Aulton, 2007).

2. Bahan pengikat yang mengeras

Merupakan proses dari penambahan bahan pengikat dan berikutnya membentuk jembatan padat yang akan mengikat partikel serbuk. Bahan pengikat atau adhesiv yang biasa membentuk proses ini seperti polivinil pirolidon, turunan selulosa (seperti karboksimetil selulosa), pati pragelatinisasi (Aulton, 2007).

3. Proses pembentukan kristal

Pelarut yang dipergunakan dapat melarutkan serbuk seperti laktosa dan kemudian larutan yang mengandung bahan terlarut akan mengkristal dan membentuk ikatan antar partikel serbuk (Aulton, 2007).

Ikatan tarik menarik antar serbuk

Penghubung yang biasa terbentuk karena adanya bahan pengikat berupa cairan dan serbuk kering, dapat juga disebabkan karena ikatan tarik menarik antar partikel dalam sediaan farmasi yaitu: (Aulton, 2007).

1. Elektrostatis, gaya tarik menarik antara serbuk sejenis dalam proses pencampuran sebagai langkah awal terbentuknya gumpalan, tetapi granul atau gumpalan yang terbentuk tidak cukup kuat.
2. *Van der Waals*, ikatan yang terbentuk dari proses pembentukan granul secara kering di mana memiliki kekuatan yang cukup besar yaitu empat kali dari gaya tarik elektrostatis.

6.2.2 Cara Terbentuknya Granul

Terbentuknya granul dengan menggunakan cara granulasi kering, tarik menarik serbuk yang berlainan jenis adalah karena tekanan besar yang diberikan. Lembaran kompak dari bahan serbuk, dihasilkan dengan ukuran yang lebih besar daripada ukuran granul yang diperlukan, sehingga diperlukan proses penghancuran dan pengayakan.

Untuk pembentukan granul dengan cara menggunakan cairan pengikat, bahan ini ditambahkan pada campuran serbuk kering dan dilakukan dengan pengadukan agar cairan dapat menyebar merata pada seluruh bagian serbuk sehingga dapat berikatan dengan baik. (Aulton, 2007).

Ada tiga langkah untuk terbentuknya granul, yaitu (Aulton, 2007):

1. *Nukleasi*

Tahap ini dimulai dengan adanya hubungan antar partikel dan tarik menarik yang berlainan jenis karena adanya cairan sehingga membentuk keadaan pendular. Dan kemudian karena adanya pengadukan akan membentuk keadaan kapiler

yang merupakan badan yang akan berfungsi sebagai inti untuk pembesaran menjadi sebuah granul (Aulton, 2007).

2. *Bentuk perantara*

Pertumbuhan inti menjadi sebuah granul dapat terjadi karena gabungan antara dua buah inti atau dengan cara ikatan yang terbentuk antara inti dengan sebuah partikel membentuk keadaan pendular. Pengadukan dari bawah terhadap salah satu hasil penggabungan, menyebabkan pembentukan granul (Aulton, 2007).

3. *Perkembangan bola*

Dengan pengadukan dan ditambahkannya cairan pengikat menyebabkan perkembangan menjadi granul yang lebih besar ukuran dan jumlahnya. Namun perlu diperhatikan jumlah penambahan dan pengadukan yang diberikan serta sifat bahan serbuk yang dikerjakan, untuk menghindari hasil granul yang tidak diharapkan (Aulton, 2007).

Perkembangan bola dalam proses pembentukan granul dapat diterangkan dengan empat cara, seperti yang dapat dilihat pada gambar 6.3 (Aulton, 2002).

1. *Penggabungan atau koalesen*

Pembentukan granul yang lebih besar karena penggabungan dua atau lebih granul (Aulton, 2002).

2. *Pemecahan atau breakage*

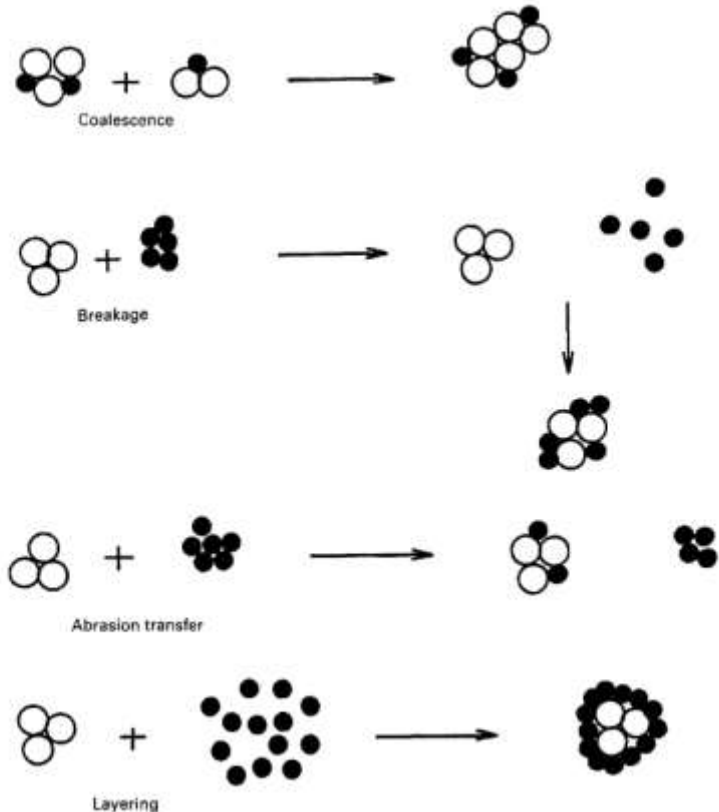
Adanya fragmen-fragmen yang terbentuk dari granul yang pecah kemudian menempel pada granul lain membentuk granul lebih besar (Aulton, 2002).

3. *Abrasion transfer*

Agitasi daripada tempat granul menyebabkan pengikisan atau pengelupasan granul yang kemudian melekat pada granul yang lain sehingga ukurannya bertambah (Aulton, 2002).

4. *Layering*

Pelekatan dari campuran serbuk yang ditambahkan pada sekelompok granul membentuk lapisan disekelilingnya sehingga ukuran granul menjadi lebih besar (Aulton, 2002).



Gambar 6.3. Mekanisme atau cara perkembangan bola selama granulasi
(Sumber: Aulton, 2002)

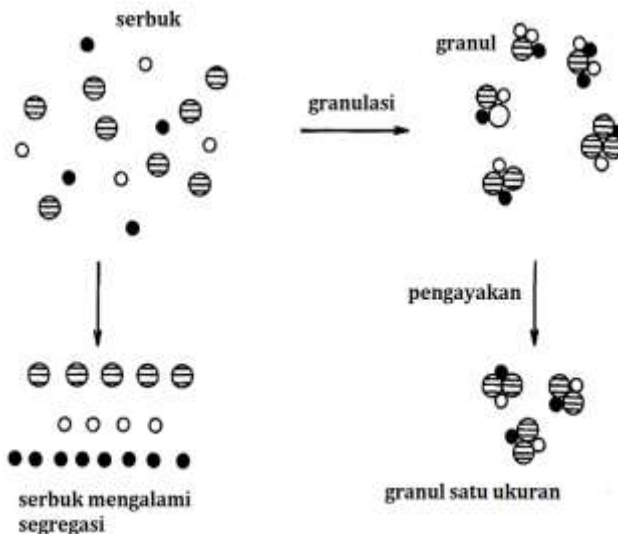
6.3 Proses Granulasi

Berikut adalah beberapa alasan pentingnya proses granulasi di dalam pembuatan sediaan farmasi: (Aulton, 2007):

1. Menghindari terjadinya pemisahan bahan berkhasiat dan tambahan yang berupa serbuk.

Pemisahan ini karena adanya perbedaan ukuran dan densitas campuran serbuk, di mana serbuk-serbuk yang lebih kecil atau padat akan berada pada bagian bawah campuran. Granulasi yang ideal akan mengandung perbandingan campuran bahan yang sama untuk setiap butiran granulnya sehingga pemisahan tidak akan terjadi.

2. Dapat meningkatkan sifat alir serbuk menjadi lebih baik.
Sifat alir yang jelek menyebabkan bobot tablet yang tidak seragam. Hal ini terjadi karena tarik menarik serbuk yang sama disebabkan permukaan dan ukuran yang berbeda dari campuran serbuk.



Gambar 6.4. Granulasi untuk mencegah pemisahan
(Sumber: Aulton, 2002)

3. Untuk meningkatkan karakteristik kempaian dari campuran.

Beberapa partikel serbuk kadang sulit untuk dicetak walaupun telah ditambahkan bahan adhesiv lain. Namun perubahan menjadi bentuk granul dari formula yang sama menghasilkan tablet yang lebih kuat karena pencetakan yang lebih kompak dan baik.

Hal lain yang menguntungkan dari proses granulasi adalah:

1. Mencegah terjadinya pembentukan endapan yang keras dari bahan-bahan serbuk yang higroskopik
2. Bentuk granul akan lebih padat daripada campuran serbuk sehingga menempati volume yang lebih kecil persatuan berat sehingga lebih menguntungkan untuk penyimpanan dan pengiriman.
3. Selain itu juga bentuk granul dapat mengurangi debu dari bahan-bahan yang berbahaya (Aulton, 2007).

Proses granulasi dapat dibagi kepada dua jenis berdasarkan kestabilan zat aktifnya terhadap air dan pemanasan yaitu (Aulton, 2007):

1. Granulasi basah, yang menggunakan cairan atau pelarut di dalam prosesnya.
2. Granulasi kering, yang tidak memerlukan pelarut.

6.3.1 Granulasi Basah

Dalam pembuatan tablet, masih banyak yang memilih metode ini karena beberapa alasan dibandingkan cara kering atau lainnya. Dimulai dengan penambahan bahan cairan pengikat kepada campuran serbuk bahan berkhasiat dan bahan tambahan lain masih banyak digunakan Granulasi basah merupakan metode tertua dan sampai sekarang (Aulton, 2007).

Bahan pengikat dapat berupa air, alkohol (seperti etanol dan isopropanol), atau bahan serbuk yang dilarutkan ke dalamnya, dan pelarut organik lainnya (Gibson, 2004).

Pemilihan air sebagai cairan bahan pengikat karena alasan ekonomis. Namun dalam pemilihannya perlu diperhatikan untuk bahan berkhasiat yang tidak stabil dengan adanya air karena terjadinya hidrolisis membentuk bahan yang tidak aktif lagi. Dan granul basah yang mengandung bahan berkhasiat harus tahan terhadap pemanasan atau pengeringan yang dilakukan untuk menghilangkan cairan pengikat yang ada (Aulton, 2007).

Bahan pengikat lain dapat berupa mucilago yang dibuat dari karboksimetil selulosa, akasia, gelatin dan pasta pati (Aulton, 2007).

Bahan polimer sintetik polivinil pirolidon (PVP) dan hidroksipropil metilselulosa hampir sepenuhnya menggantikan penggunaan bahan alami seperti pati, akasia, tragakan dalam formulasi terkini.

Pada tabel 6.1 merupakan beberapa bahan pengikat yang biasa dipergunakan dalam proses granulasi basah (Aulton, 2007).

Tabel 6.1. Bahan-bahan pengikat untuk membentuk granul

Bahan	Konsentrasi (%)	Keterangan
Pati	5-25	Sering digunakan, bias dalam bentuk pasta
Pragelatinisasi pati	5-10	Larut dalam air dingin, mudah disiapkan daripada pati
Akasia	1-5	Disiapkan dalam bentuk pasta, konsentrasi yang tinggi dapat memperpanjang waktu disintegrasi

Bahan	Konsentrasi (%)	Keterangan
Polivinil pirolidon (PVP)	2-8	Tersedia dalam berbagai berat molekul/viskositas, larut dalam air & etanol, dapat ditambahkan dalam bentuk kering atau larutan
Hidroksipropil metilselulosa (HPMC)	2-8	Tersedia dalam berbagai berat molekul/viskositas, larut dalam air & etanol
Metilselulosa (MC)	1-5	Sering digunakan dalam bentuk viskositas yang rendah.

Sumber: Gibson, 2004

Tahapan yang dilakukan untuk membentuk granul dengan cara penggunaan bahan pengikat cairan ini adalah (a) pengambilan bahan-bahan yang diperlukan dan pencampuran bahan-bahan, (b) persiapan massa basah, (c) pengayakan massa basah membentuk pelet atau granul, (d) pengeringan granul basah, (e) pengayakan massa kering, (f) penambahan dan pencampuran pelubrican, dan (g) pencetakan tablet (Allen, 2014).

1. Pengambilan bahan dan pencampuran

Sejumlah tertentu bahan berkhasiat, dan bahan tambahan berupa pengisi, dan disintegrant diambil dalam jumlah tertentu kemudian dicampur sehingga merata. Pengisi yang dapat dipergunakan adalah laktosa, mikrokristalin selulosa, pati, serbuk sukrosa, dan kalsium fosfat. Pemilihan bahan pengisi berdasarkan ketercampurannya dengan bahan-bahan lainnya dan juga karena faktor biaya. Garam kalsium tidak dapat dicampurkan bersama antibiotik tetrasiklin karena dapat mengurangi penyerapan tetrasiklin. Laktosa banyak dipergunakan karena sifat kelarutan dan ketercampurannya

dengan bahan lain. Mikrokristalin selulosa mudah untuk dikempa, konsistensi dalam keseragaman dan bisa bergabung dengan kebanyakan bahan aktif lainnya (Ansel, 1999).

2. Persiapan massa basah

Campuran serbuk ditambahkan larutan bahan pengikat sehingga dapat membentuk ikatan antar serbuk menjadi massa basah yang diinginkan sehingga dapat membentuk granul. Beberapa bahan pengikat yang dapat digunakan adalah larutan povidon, larutan 10 hingga 20% pati jagung, larutan glukosa 25 hingga 50%, metil selulosa 3%, karboksimetil selulosa dan mikrokristalin selulosa (Ansel, 1999).

3. Pengayakan massa basah membentuk pelet atau granul

Massa yang basah diayak dengan ukuran mesh 6 hingga 8 untuk menghasilkan granul basah berukuran sama. Pengayakan dapat dilakukan dengan menggunakan tangan atau peralatan tertentu (Ansel, 1999).

4. Pengeringan granul basah

Pengeringan granul basah yang diletakkan di atas nampan atau *tray* dapat menggunakan oven yang dapat dikontrol panasnya seperti oven *Casburt* atau dapat juga menggunakan *fluidized bed drier* untuk skala industri (Ansel, 1999).

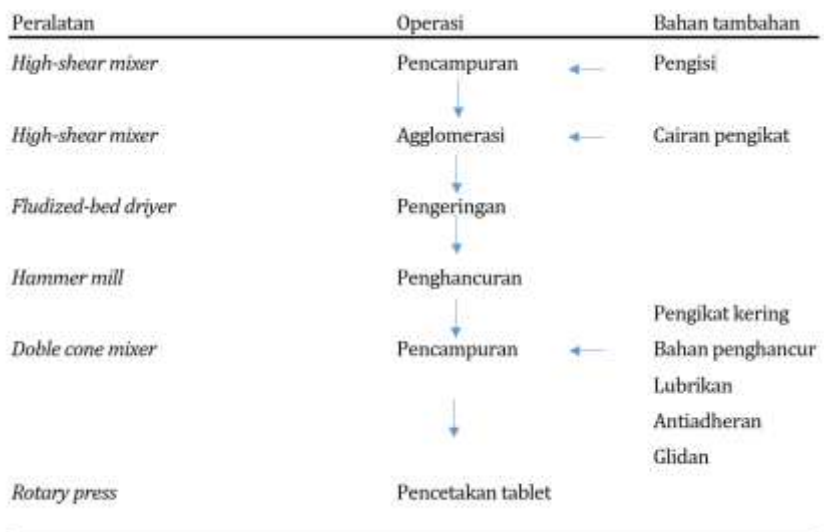
5. Pengayakan massa kering

Setelah pengeringan, granul kering diayak kembali menggunakan ayakan yang dapat menghasilkan granul yang lebih kecil dengan menggunakan mesh berukuran 12 hingga 20. Pengayakan ini penting untuk pengisian *die cavity* oleh granul-granul yang mudah mengalir nantinya. Karena adanya rongga udara yang besar antar granul dapat menghasilkan tablet yang tidak akan sama bobotnya (Ansel, 1999).

6. Penambahan lubrikan atau pelincir, dan pencampuran

Penambahan bahan lubrikan atau pelincir pada granul yang telah kering, dapat memperbaiki sifat alirnya dari corong ke ruang pengisian mesin tablet, mencegah terjadinya pelekatan

pada *punches* dan *dies* selama proses pengempaan, mencegah terjadinya friksi antara tablet dan dinding mesin sewaktu pengeluaran tablet dari mesin. Pelincir yang biasa digunakan magnesium stearat yang biasa digunakan antara 0,1 hingga 5%, kalsium stearat, asam stearat, talkum, dan natrium stearyl fumarat (Ansel, 1999).



Gambar 6.5. Diagram urutan proses pembuatan tablet dengan perlakuan prekompresi
(Sumber: Aulton, 2007)

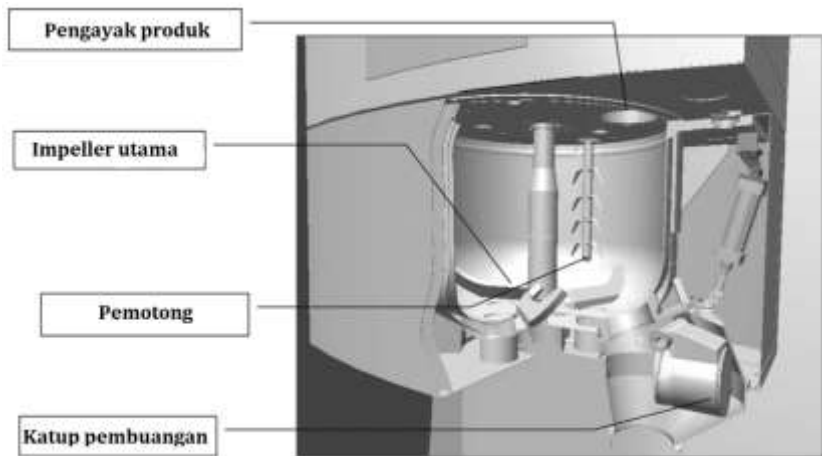
Dengan menggunakan metode granulasi basah, tablet yang terbentuk biasanya akan lebih keras dan kuat dibandingkan dengan tablet yang dihasilkan dengan cetak langsung ataupun cara *slugging*. Kenaikan kekerasan ini menyebabkan waktu yang diperlukan tablet akan lebih panjang untuk pecah menjadi granul-granulnya dan untuk larut dalam medium yang tersedia. Bahan berkhasiat yang bersifat tidak mudah atau sukar larut dalam air,

ditambahkan bahan pengikat akan menjadikan lapisan hidrofilik pada permukaan granul menjadikannya mudah untuk dibasahi. Tetapi jika ditambahkan dalam jumlah yang terlalu besar lapisan ini dapat membentuk gel pada permukaan granul sehingga dapat menghambat proses disolusi. Untuk mengoptimalkan proses disolusi granul ini, adalah sangat perlu granul pecah membentuk partikel-partikelnya secepat mungkin dengan menambahkan sebagian bahan penghancur ke dalam granul (Gibson, 2004).

Berikut beberapa peralatan yang biasa dipergunakan dalam proses granulasi basah di industri farmasi yaitu *extrusion/spheronisasi*, *rotorgranulasi*, *high speed mixer granulator*, *fluidized-bed granulator*, dan *shear granulator*, seperti yang terlihat pada gambar 6.6 dan 6.7 (Aulton, 2002).



Gambar 6.6. *Fluidized bed granulator*
(Sumber: Allen, 2014)



Gambar 6.7. Tampilan skema *high shear granulator* yang digerakkan bagian atas, ULTIMAGRAL®
(Sumber: Dilip, 2005)

6.3.2 Granulasi Kering

Pembentukan granul dari campuran serbuk dengan cara granulasi kering adalah tidak menggunakan bahan pelarut dan pemanasan, tetapi menggunakan tekanan yang besar. Karena penggunaan pelarut dan pengeringan dengan pemanasan dapat menyebabkan bahan-bahan rusak atau terurai. Ada dua peralatan yang terpenting dalam proses ini yaitu mesin untuk pencetakan serbuk membentuk bahan yang keras dan padat atau lembaran, dan juga alat penghancur untuk memecah nya membentuk produk perantara yang disebut dengan granul (Aulton, 2007).

Pada metode granulasi kering, interaksi antar partikel-partikel karena (1) gaya elektrostatis, (2) gaya Van der Waals dan (3) peleburan di antara komponen campuran (Jones, 2008). Cara utama proses granulasi kering dapat dilakukan dengan (Aulton, 2007):

1. Pembentukan tablet besar atau *slag*, menggunakan tekanan dan mesin yang besar.

2. *Roller compaction*, merupakan proses menghasilkan lembaran material yang lebih besar dengan menggunakan dua buah penggiling (*roller*).

Dengan kedua proses di atas, produk perantara berupa slag atau lembaran material akan dihancurkan dengan suatu teknik penghancuran (*milling*) yang sesuai dan diayak untuk menghasilkan granul sebelum dicetak menjadi tablet yang berukuran sebenarnya.

Cara pembentukan slag dapat menggunakan mesin tablet biasa atau mesin rotary yang sangat besar. Slag yang dihasilkan memiliki diameter 25 mm dan tebal lebih kurang 10 hingga 15 mm. Sebuah penghancur *hammer mill* dapat digunakan untuk memecah massa yang kompak ini.

Beberapa hal diperlukan untuk menghasilkan slag yang memenuhi persyaratan seperti:

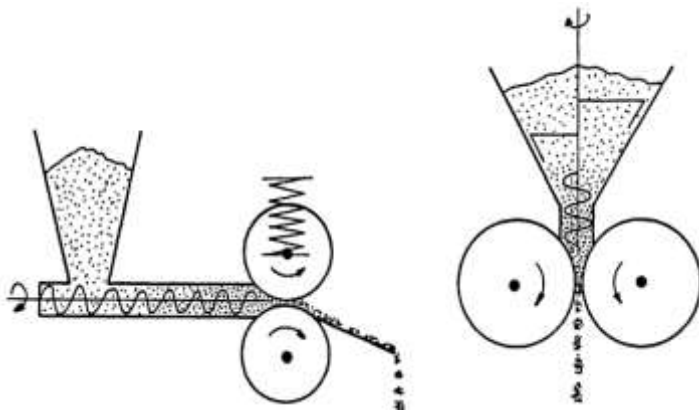
1. Serbuk memiliki ikatan tarik menarik dan dapat dicetak dengan baik.
2. Perbandingan antara kedalaman ruang die dan ketebalan slag yang dihasilkan.
3. Densiti serbuk
4. Tekanan mesin yang digunakan
5. Kelajuan pencetakan
6. Jenis mesin yang digunakan
7. Ukuran pencetak atas dan ruang pengisi serbuk

Bahan berkhasiat yang tidak stabil atau peka terhadap kelembaban dan pemanasan sebaiknya granul dihasilkan dengan pembentukan slag terlebih dahulu karena tidak diperlukan penambahan bahan pengikat yang akan mempengaruhi waktu hancur tablet dan kelarutan dari bahan anhidrat.

Kekurangan pembuatan sediaan tablet dengan pembentukan slag dapat terlihat dari penyebaran tidak merata zat

warna yang digunakan, diperlukannya tekanan tinggi dalam pencetakan tablet besar ini, sehingga dapat memperlambat kecepatan pelepasan bahan berkhasiat dalam medium, serta kemungkinan terjadinya pencemaran silang dengan terbentuknya debu.

Ini merupakan metode lama yang kemudian digantikan dengan metode yang lebih baru yaitu dengan menggunakan *roller compaction* seperti dapat dilihat pada gambar 6.8 (Aulton, 2007).



Gambar 6.8. *Roller compaction*
(Sumber: Aulton, 2002)

Roller compaction merupakan pilihan lain yang baik, campuran serbuk ditekan antara dua penggiling dan kemudian menghasilkan suatu lembaran yang keras. Kecepatan dan tekanan kedua penggiling dapat diatur dan kemudian berjalan konstan selama proses. Bahkan kedua penggiling dapat dipilih alur permukaan yang berbeda sesuai dengan keadaan serbuk material (Aulton, 2007).

Roller compaction bergantung pada gaya molekul (seperti gaya Van der Waals), gaya elektrostatis, gaya magnetik, dan gaya

valensi. Selama pengempaan, campuran dikempa sehingga titik tertentu di mana gaya-gaya ini mengikat seluruh material bersatu membentuk lembaran padat (Qiu, 2009).

Lembaran yang dihasilkan biasanya bersifat rapuh dan dapat segera pecah menjadi granul flake yang besar, kemudian dilanjutkan dengan pengayakan untuk menghasilkan ukuran granul yang diharapkan.

Beberapa keuntungan dari *roller compaction* adalah:

1. Dapat dilakukan pada jangkauan bahan yang lebih luas, yang memiliki ukuran partikel berbeda, kerapatan bulk, dan sifat aliran.
2. Memerlukan biaya yang tidak terlalu tinggi jika dibandingkan dengan peralatan multipel alat granulasi.
3. Jumlahnya dapat dengan mudah ditingkatkan.
4. Menghasilkan sifat-sifat produk yang lebih kurang sama tergantung pada kekuatan mekaniknya.
5. Prosesnya yang lebih lembut dibandingkan dengan pengempaan yang keras seperti proses slugging sehingga tidak menimbulkan masalah.

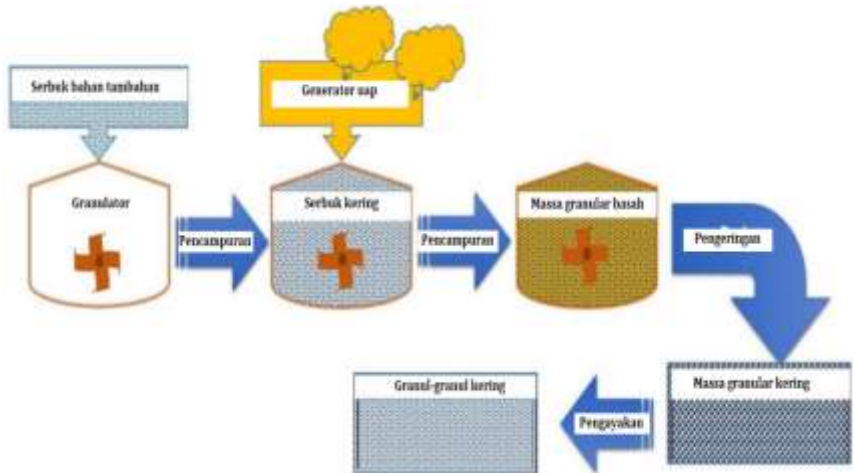
Banyak bahan tablet farmasi yang karena proses kerja pengkerasan atau pencetakan telah mengalami kerusakan dalam pengempaan atau pencetakan kembali dari bahan yang telah dibentuk menjadi granul ini (Aulton, 2007).

6.3.3 Proses Granulasi Lain

Seperti bidang ilmiah lainnya, proses granulasi untuk bahan-bahan farmasi juga terus berubah, dan memiliki teknologi baru dan lebih inovatif yang tidak dapat dihindari. Beberapa kemajuan terbaru dalam teknik dan teknologi granulasi tersebut seperti granulasi kering pneumatik, granulasi basah fase terbalik, granulasi uap, granulasi kering pengaktifan kelembaban, granulasi

adhesi termal, granulasi beku, dan granulasi pengikat berbusa atau granulasi busa (Shanmugam, 2015).

Gambar 6.9 menunjukkan diagram proses granulasi uap dengan menggunakan generator uap.



Gambar 6.9. Diagram proses granulasi uap
(Sumber: Shanmugam, 2015)

Granulasi uap merupakan teknik baru dari granulasi basah, di mana uap air digunakan sebagai pengikat untuk menggantikan cairan air sebagaimana biasa digunakan dalam proses granulasi basah. Uap air memberikan kecepatan difusi yang tinggi ke dalam serbuk dan memberikan keseimbangan termal yang lebih baik selama proses pengeringan (Rodriguez dkk, 2002).

Inovasi teknologi yang semakin berkembang dan kemudahan proses yang ada dapat berkontribusi pada peningkatan kemampuan proses dan kualitas formulasi produk selain berdampak besar pada pembangunan produk, waktu dan nilai ekonomi (Shanmugam, 2015).

DAFTAR PUSTAKA

- Allen, L. V & Ansel, H. V. 2014. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Edisi 10. USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Anonim. 2020. *Farmakope Indonesia*. Edisi VI. Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. Jakarta.
- Anonim. <https://in.all.biz/pharmaceuticals-raw-materials-ciprofloxacin-taste-g228446>.
- Ansel, H. C. dkk. 1999. *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Edisi 7. USA: Lippincott Williams & Wilkins.
- Aulton, M. E. 2002. *Pharmaceutics The Science of Dosage Form Design*. Edisi 2. Churchill Livingstone.
- Aulton, M. E. 2007. *Aulton's Pharmaceutics the Design and Manufacture of Medicines*. Edisi 3. Churchill Livingstone.
- Dilip, M. P. 2005. *Handbook of Pharmaceutical Granulation Technology*. Edisi 2. Taylor & Francis Group.
- Gibson, M. 2004. *Pharmaceutical Preformulation and Formulation, A Practical Guide from Candidate Drug Selection to Commercial Dosage Form*. USA: Interpharm/CRC Press.
- Jones, D. 2008. *Pharmaceutics – Dosage Form and Design*. USA: Pharmaceutical Press.
- Lachman, L. Lieberman, H. A. & Kanig, J. L. 1986. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. Edisi 3. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Qiu, Y. Chen, Y. dan Zhang, G. G. Z. 2009. *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*. Elsevier.
- Shanmugam Srinivasan. 2015. *Granulation Techniques and Technologies: Recent Progresses*. BioImpacts. 5(1). 55-63.

Rodriguez, L. dkk. 2002. *Preparation and Characterization by Morphological Analysis of Diclofenac/PEG 4000 Granules Obtained Using Three Different Techniques*. International Journal of Pharmaceutics. 242: 285-9.

BAB 7

TEKNIK KOMPRESI TABLET

Oleh Aditya Trias Pradana

7.1 Pendahuluan

Tablet merupakan bentuk sediaan yang nyaman untuk dikonsumsi, mampu menghantarkan bahan aktif, efektif diproduksi dalam skala komersial dan dapat dimodifikasi sesuai penghantaran bahan aktif yang diinginkan (Vorländer *et al.*, 2023). Tablet yang baik harus mengandung dan mampu menghantarkan bahan aktif sesuai dosis sesuai yang dipersyaratkan. Tablet juga harus memiliki kekuatan dan ukuran yang tepat untuk dapat bertahan saat didistribusikan dan dikonsumsi oleh pasien dalam keadaan yang baik. Proses pengempaan atau kompresi yang tepat perlu dilakukan untuk menghasilkan tablet dengan karakteristik fisik yang cukup kuat (Agoes, 2012).



Gambar 7.1. Skema manufaktur tablet

Proses kompresi, seperti yang terlihat pada bagian bertanda merah pada Gambar 7.1 merupakan tahapan penentu terbentuknya tablet. Tahapan ini juga dipengaruhi oleh beberapa faktor. Perlengkapan manufaktur dan parameter proses kompresi akan mempengaruhi produk tablet. Hal tersebut dapat terjadi pada tahapan *feeding* atau tahapan lain pada proses kompresi. Selain aspek perlengkapan dan proses, karakteristik material juga akan mempengaruhi kekerasan dan sifat fisik tablet yang dihasilkan (Lyytikäinen *et al.*, 2022). Bab ini akan memberikan informasi spesifik tentang tahapan, jenis-jenis, faktor yang berpengaruh serta beberapa modifikasi yang diaplikasikan pada proses kompresi tablet.

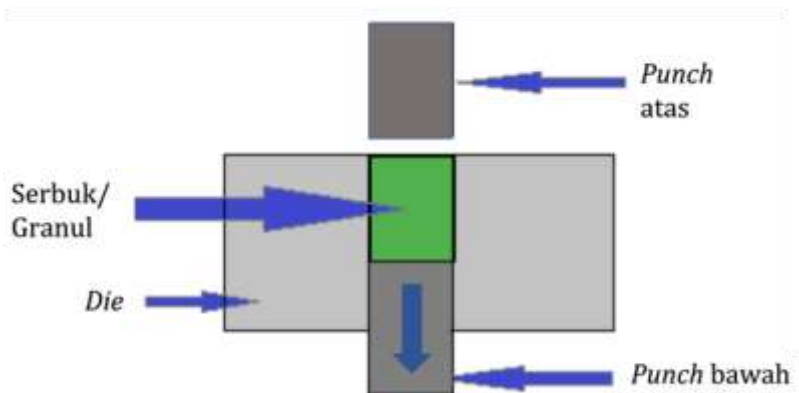
7.2 Tahapan Kompresi Tablet

Proses kompresi berdasarkan Gambar 7.1 akan merubah campuran serbuk atau granul hingga membentuk tablet. Kompresi tablet tersebut sangat bergantung pada posisi dan tekanan yang diberikan oleh *punch* dan *die* (seperti terlihat pada Gambar 7.2) (Allen and Ansel, 2014). Secara umum, satu siklus kompresi tablet dapat dibagi menjadi 3 tahapan, yaitu pengisian serbuk/granul, pengempaan/pencetakan dan pengeluaran tablet hasil (Agoes, 2012; Syukri, 2018).



Gambar 7.2. Berbagai jenis dan ukuran *punch* dan *die*
(Sumber : <https://www.shamdew.com/dies-punches/>)

7.2.1 Tahapan Pengisian Serbuk/Granul (Filling Stage)

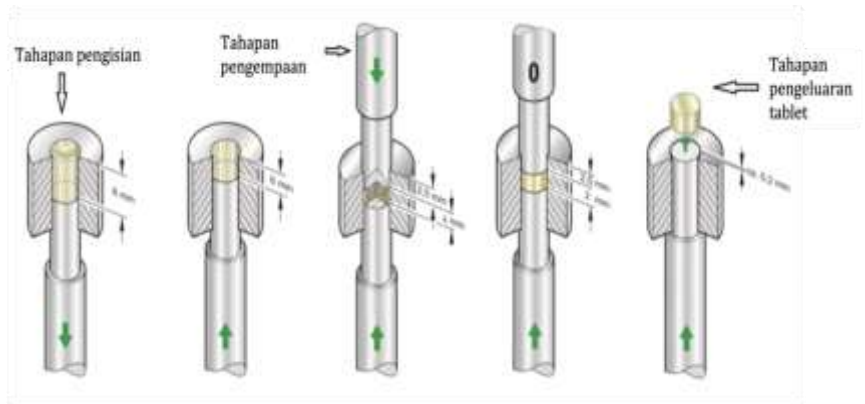


Gambar 7.3. Tahapan pengisian serbuk/granul pada ruang kempa
(Sumber : <http://hvax.in/blog/the-science-behind-tablet-compression-cycle/>)

Tahapan pengisian serbuk atau granul sesuai dengan yang ditunjukkan pada Gambar 7.3 dan Gambar 7.4. Tahapan ini diawali dengan turunnya *punch* bawah sehingga membentuk suatu rongga (ruang kempa), yang juga dibatasi oleh *die* pada bagian tepi. Serbuk atau granul akan turun dari *hopper* berdasarkan gravitasi menuju ruang tersebut (Syukri, 2018). Kedalaman turunnya *punch* bawah akan menentukan volume granul atau serbuk yang akan mengisi ruang kempa dan juga menentukan bobot tablet yang dihasilkan. Proses turunnya *punch* bawah pada tahapan ini juga harus selalu reproduisibel, untuk menghasilkan bobot dan dimensi tablet yang seragam (Agoes, 2012). Turunnya serbuk dari *hopper* menuju ruang kempa terkadang tidak hanya dipengaruhi oleh gravitasi. Sekrup pengumpan (*feeding screw*) dapat ditambahkan untuk membantu sifat alir serbuk atau granul sehingga dapat turun pada tahapan pengisian (Lyytikäinen *et al.*, 2022).

7.2.2 Tahapan Pengempaan/Pencetakan (*Compression Stage*)

Tahapan pengempaan dapat terlihat dari turunnya *punch* atas untuk memberikan tekanan pada ruang kempa yang telah terisi sejumlah serbuk atau granul. Pada beberapa mesin kompresi, tahapan ini juga diikuti dengan naiknya *punch* bawah sehingga mendekatkan jarak antar permukaan kedua *punch* (Syukri, 2018). Sementara pada mesin kempa *rotary*, umumnya tahapan ini diawali dengan pre-kompresi. Mendekatnya jarak antara kedua *punch* akan menyebabkan partikel mengalami *re-arrangement*. Semakin dekat jarak tersebut selanjutnya akan diikuti terjadinya deformasi, fragmentasi, bahkan ikatan antara partikel, karena disebabkan forsa yang dihasilkan dari jarak minimal antara kedua *punch* (Agoes, 2012). Karakteristik dari serbuk atau granul yang dikempa juga akan menentukan kekuatan dari tablet yang dihasilkan pasca tahapan pengempaan, dan akan dijabarkan dalam bagian lain pada bab ini.



Gambar 7.4. Siklus kompresi tablet

(Sumber : <http://hvax.in/blog/the-science-behind-tablet-compression-cycle/>)

7.2.3 Tahapan Pengeluaran Tablet (*Ejection Stage*)

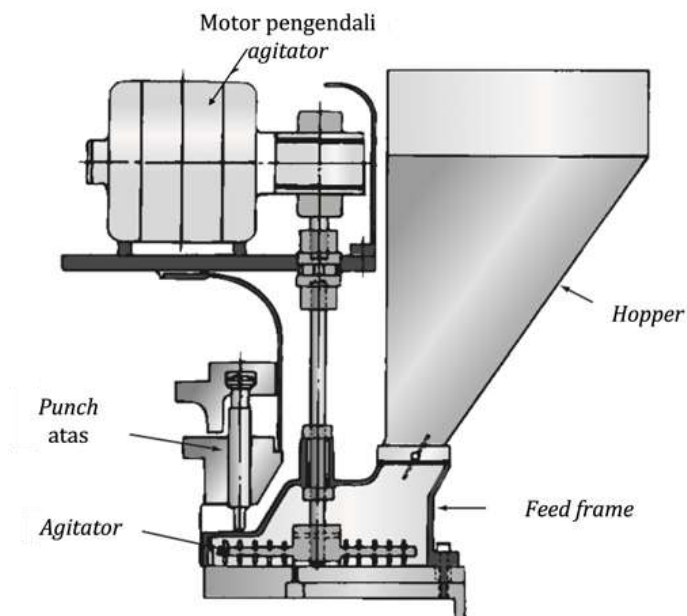
Setelah terbentuk massa yang mampat (tablet), siklus kompresi berlanjut dengan tahapan pengeluaran seperti terlihat pada Gambar 7.4. Pada tahapan pengeluaran tablet, akan nampak bahwa *punch* atas berhenti memberi tekanan dan bergerak naik. Naiknya *punch* atas diikuti dengan *punch* bawah yang juga bergerak naik hingga sejajar dengan permukaan *die* dan mengeluarkan tablet dari ruang kempa (Syukri, 2018). Gerakan tablet keluar dari ruang kempa mungkin akan dipengaruhi gesekan atau friksi dengan dinding *die*. Adhesi antara tablet-*die* harus sekecil mungkin, salah satunya dibantu oleh proses lubrikasi untuk mendapatkan tablet dengan sifat fisik yang baik (tanpa kerusakan) (Agoes, 2012).

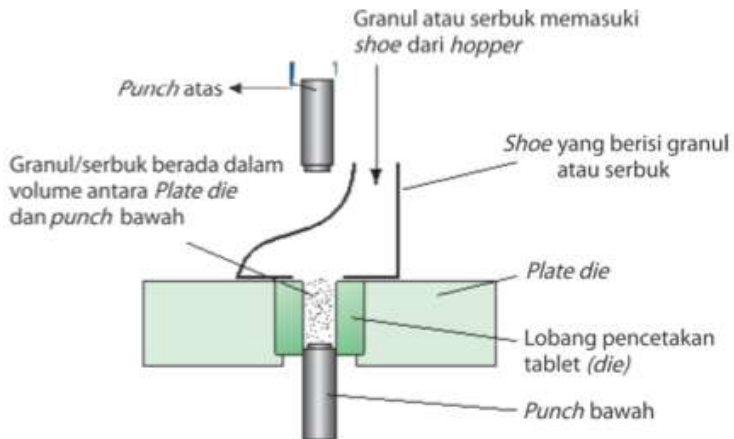
7.3 Jenis Mesin Kompresi Tablet

Kompresi merupakan tahapan penentu terbentuknya tablet (selain proses peleburan). Teknik ini dilakukan baik untuk skala laboratorium (pada tahapan riset dan pengembangan) maupun

skala komersial (pada tahapan produksi massal). Namun, perbedaan skala tersebut juga akan membedakan kebutuhan penimbangan, kapasitas produksi, output produk tablet, dan jenis mesin yang digunakan. Secara umum mesin kempa tablet dikelompokkan menjadi mesin kempa tablet *single punch* (eksentrik) atau mesin kempa tablet *rotary* (multi station) (Agoes, 2012; Syukri, 2018).

7.3.1 Mesin kempa tablet *single punch*

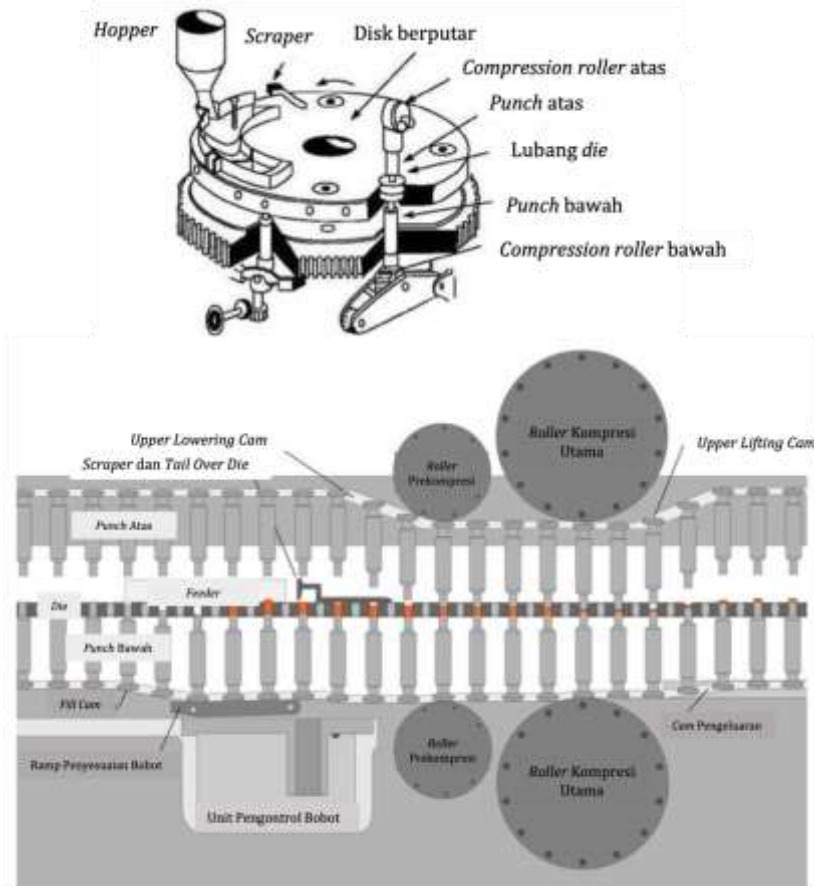




Gambar 7.5. Bagian mesin kempa tablet *single punch*
(Sumber : Allen and Ansel, 2014; Syukri, 2018)

Mesin kempa tablet *single punch* memiliki 1 set perlengkapan kempa saja, seperti yang terlihat pada Gambar 7.5. Mesin kempa ini memiliki output tablet rendah hingga sedang, bekerja secara sederhana dan hanya sesuai untuk pengembangan produk dalam skala laboratorium hingga pilot atau proses *slugging* pada metode granulasi kering (Syukri, 2018). *Shoe* yang bergerak pada mesin kempa *single punch* berfungsi untuk mengatur jumlah serbuk/granul yang akan mengisi ruang pada *die*. Sementara beberapa mesin kempa juga memiliki *agitator* atau *feeding screw* untuk membantu aliran serbuk atau granul, sehingga bobot tablet akan tetap reproduibel (Agoes, 2012; Allen and Ansel, 2014).

7.3.2 Mesin kempa tablet rotary



Gambar 7.6. Skema dan unit kompresi mesin kempa *rotary*
(Sumber : <https://id.capsuletabletmachine.com/news/what-is-a-tablet-press-machine-42660613.html>)

Mesin kempa tablet *rotary* menggunakan beberapa set unit kempa (*station*). Mesin ini dapat digunakan dalam proses kompresi berskala pilot hingga komersial dengan output tablet mencapai 100.000 tablet per jam. Posisi rangkaian *punch* dan *die* tersusun

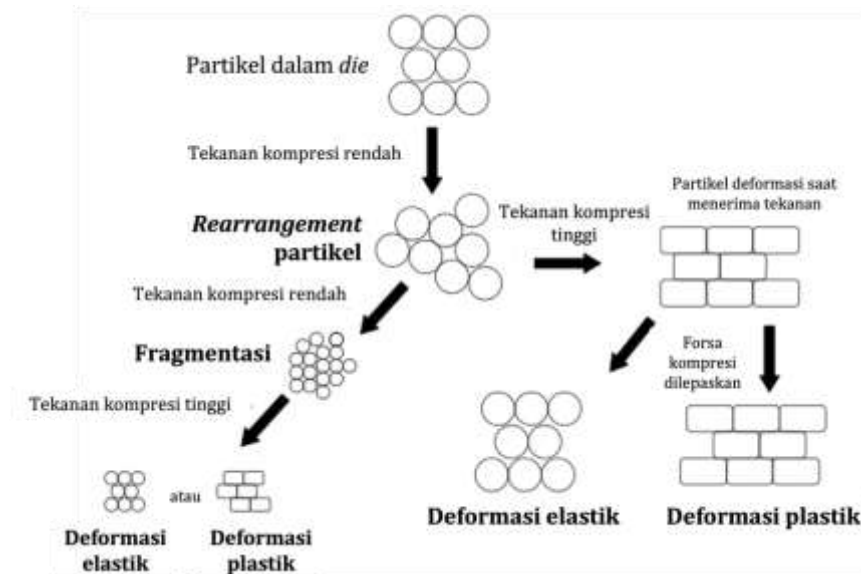
melingkar secara horizontal seperti yang terlihat pada Gambar 7.6. Granul/serbuk akan turun pada *hopper* dan diisikan oleh *feed frame* menuju ruang pada *die*. *Scraper* akan menyapu kelebihan volume, sehingga jumlah granul atau serbuk yang masuk dalam ruang kempa selalu seragam (Allen and Ansel, 2014; Syukri, 2018). Tahapan kompresi mengikuti gerakan *punch* dan *die* yang berjalan simultan seiring waktu. *Lowering* dan *lifting cam* akan mengarahkan pergerakan *punch* turun dan naik pada siklus kompresi. Forsa maksimum akan terjadi ketika *punch* berada pada *compression roller* utama. Sedangkan mesin kempa *rotary* dengan prekompresi bertujuan untuk mencegah beberapa masalah pengempaan yang tidak bisa diatasi dari beberapa detik forsa maksimum (Agoes, 2012; Allen and Ansel, 2014).

7.4 Faktor-Faktor yang Mempengaruhi Kompresi

Keberhasilan kompresi massa serbuk atau granul membentuk tablet dipengaruhi oleh beberapa faktor. Secara garis besar faktor tersebut dapat dikelompokkan dalam karakteristik material, jenis perlengkapan dan mesin yang digunakan, dan parameter kritis proses kompresi (Lachman, Lieberman and Kanig, 1987; Agoes, 2012; Lyytikäinen *et al.*, 2022; Janssen *et al.*, 2023; Vorländer *et al.*, 2023). Serbuk memiliki ukuran dan bentuk yang cenderung tidak seragam dibandingkan granul, sehingga perbedaan tersebut akan menggambarkan karakteristik yang berbeda pula sebagai ruahan (Lachman, Lieberman and Kanig, 1987).

Kompresibilitas dari suatu material ruahan akan menggambarkan penurunan volumenya karena pengusiran udara. Sedangkan konsolidasi merupakan peningkatan kekuatan mekanik dari suatu material yang disebabkan oleh interaksi antar partikel. Karakteristik material lain yang juga akan mempengaruhi keberhasilan kompresi merupakan sifat alir, densitas dan kemampuan deformasi (Lachman, Lieberman and Kanig, 1987;

Vreeman and Sun, 2022). Sifat alir dan densitas akan menentukan volume serbuk/granul dalam *die* serta reproduisibilitas bobot dan kandungan bahan aktif dalam tablet. Sementara kemampuan partikel yang baik dalam berdeformasi, akan menghasilkan tablet mampat dengan karakteristik yang baik seperti yang terlihat pada Gambar 7.7 (Salbu, 2011).



Gambar 7.7. Pengaruh deformasi pada siklus kompresi partikel
(Sumber : Salbu, 2011)

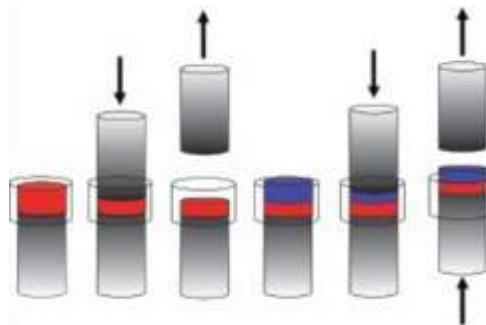
Besar tekanan dan kecepatan pada proses kompresi juga akan mempengaruhi sifat mekanik tablet. Beberapa material plastik akan mengalami penurunan kompresibilitas dan kompaktibilitas ketika kecepatan tabletasi ditingkatkan. Hal ini menyebabkan tingginya porositas dan rendahnya gaya tarik (*tensile strength*) tablet yang dihasilkan. Sementara material seperti dikalsium fosfat akan cenderung terfragmentasi pada kecepatan tabletasi yang tinggi (Vorländer *et al.*, 2023)

7.5 Pengembangan Tablet dengan Modifikasi Teknik Kompresi

Teknik kompresi dapat dimodifikasi untuk menghasilkan tablet dengan tujuan khusus. Pelepasan yang terkendali, kombinasi bahan aktif dan regimentasi dosis yang lebih tepat merupakan beberapa alasan dilakukannya modifikasi pada proses kompresi. Tablet berlapis, tablet salut kempa maupun *single-press-tablet* merupakan contoh produk pengembangan tablet dengan modifikasi tersebut (Syukri, 2018; Guo *et al.*, 2023; Kottlan *et al.*, 2023).

7.5.1 Tablet berlapis

Tablet berlapis diformulasi untuk mendapatkan aktifitas lebih dari satu jenis bahan aktif. Selain itu, bentuk sediaan ini juga dapat digunakan untuk membentuk sistem pelepasan bahan aktif menjadi terkendali, atau mengombinasikan beberapa bahan aktif yang saling inkompatibel. Proses kompresi tablet ini umumnya menggunakan mesin kempa *rotary* dengan lebih dari satu set unit kempa dan lebih dari satu *hopper*. Proses kompresi berulang sesuai dengan jumlah lapisan akan membentuk tablet berlapis sesuai yang terlihat pada Gambar 7.8 (Syukri, 2018).

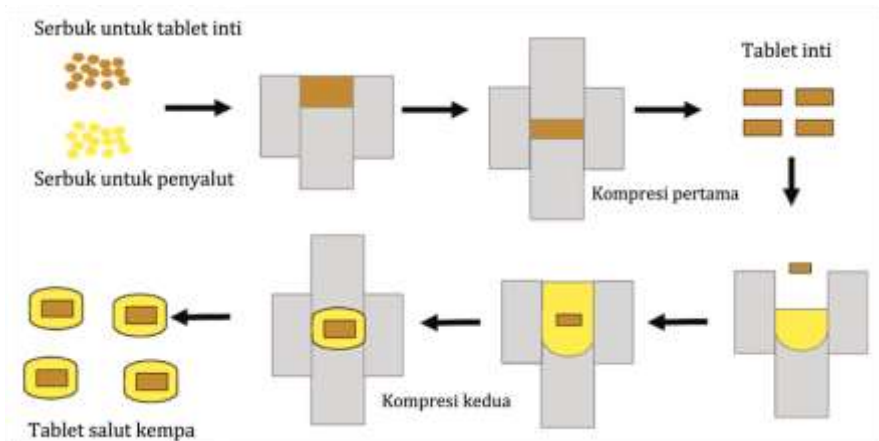


Gambar 7.8. Proses kompresi ganda dalam pembuatan tablet berlapis

(Sumber : Syukri, 2018)

7.5.2 Tablet salut kempa

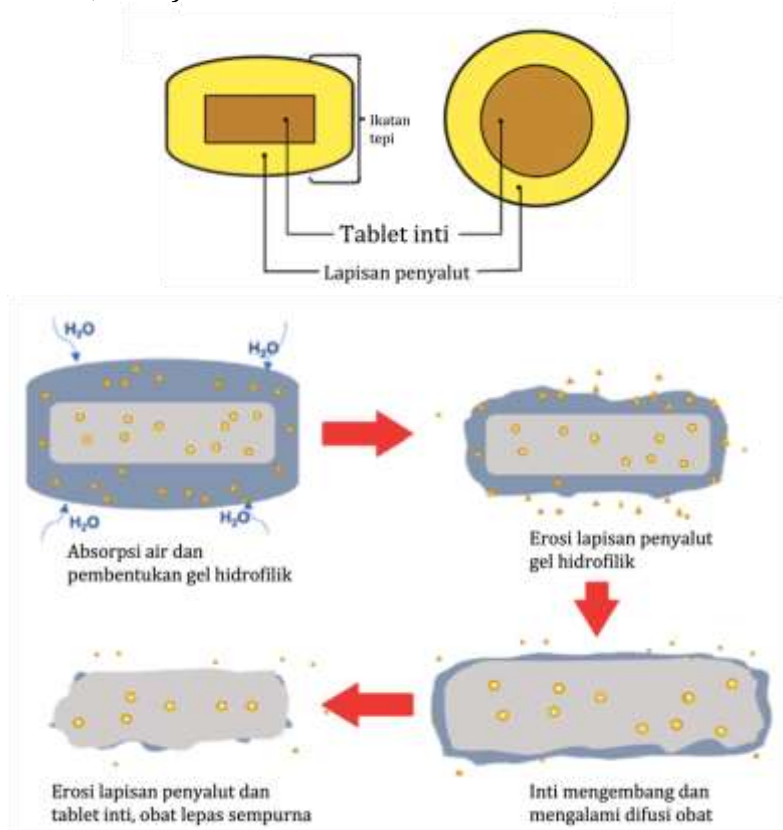
Tablet salut kempa melibatkan proses yang tidak terlalu rumit. Proses pembuatannya melalui dua kali kompresi seperti yang terlihat pada gambar 7.9. Tahapan kompresi awal akan menekan serbuk material inti menjadi tablet, sementara proses kedua akan membentuk lapisan penyalut (cangkang) di sekeliling tablet inti. Proses ini dirasa menguntungkan karena tidak melibatkan pelarut dan dapat menghindari permasalahan stabilitas yang disebabkan oleh pelarut air maupun organik pada proses penyalutan dengan solven (Guo *et al.*, 2023).



Gambar 7.9. Proses manufaktur tablet salut kempa
(Sumber : Guo *et al.*, 2023)

Penyalut kering akan membentuk ikatan pada bagian tepi tablet pasca kompresi seperti yang terlihat pada Gambar 7.10, sehingga menjadi lapisan penyalut utuh pada permukaan tablet inti. Lapisan ini dapat menutupi rasa dan bau yang tidak enak, mempertahankan stabilitas dan mengendalikan pelepasan bahan aktif. Formulasi ini memungkinkan kontak awal lapisan penyalut dengan media sehingga melarut/mengembang sesuai Gambar 7.10.

Pelepasan bahan aktif kemudian akan terjadi setelahnya dengan model pelepasan yang beragam sesuai modulasi yang dikendalikan oleh komponen penyalut. Beberapa karakteristik material seperti elastisitas serbuk dan tablet inti, maupun parameter proses seperti homogenitas tebal lapisan penyalut perlu dikendalikan dengan baik untuk mencapai tujuan dari pembuatan tablet salut kempa (Guo *et al.*, 2023).



Gambar 7.10. Hasil tablet salut kempa dan mekanisme pelepasan bahan aktifnya
(Sumber : Guo *et al.*, 2023)

7.5.3 Tablet *single-press*

Tablet *single-press* merupakan salah satu bentuk sediaan yang dapat menjawab kebutuhan akan pengobatan personal (*personalized medicine*). Proses kompresi tablet ini dapat dilakukan dengan lebih fleksibel dan sesuai dengan kebutuhan dosis tiap pasien. Tablet *single-press* juga dapat digunakan untuk menggabungkan lebih dari satu jenis bahan aktif, namun pasien tetap mudah untuk mengonsumsi obatnya dalam satu kali administrasi. Gambar 7.11 menunjukkan skema pembuatan tablet ini dengan alat kompresi yang disebut sebagai *multi-purpose-vessel*. Pada alat ini bahan aktif dapat dicampurkan sesuai kebutuhan masing-masing dosisnya. Campuran serbuk tersebut kemudian dikompresi menggunakan alat yang sama. Pasien pada akhirnya akan mendapatkan terapi obatnya dengan dosis yang tepat dan proses yang lebih mudah serta fleksibel (Kottlan *et al.*, 2023).



Gambar 7.11. Alur kompresi tablet *single-press*
(Sumber : Kottlan *et al.*, 2023)

DAFTAR PUSTAKA

- Agoes, G. 2012. *Seri Farmasi Industri -6: Sediaan Farmasi Padat*. 1st edn. Bandung: Penerbit ITB.
- Allen, L. V. and Ansel, H.C. 2014. *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems, 10th Edition*. 10th edn. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins.
- Guo, Y. *et al.* 2023. Effect of compression process parameters on the physical properties and in vitro release mechanism of the press-coated nifedipine matrix sustained-release tablets. *Powder Technology*, 429, p. 118884. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2023.118884>.
- Janssen, P.H.M. *et al.* 2023. Impact of material properties and process parameters on tablet quality in a continuous direct compression line. *Powder Technology*, 424. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2023.118520>.
- Kottlan, A. *et al.* 2023. Single-tablet-scale direct-compression: An on-demand manufacturing route for personalized tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 643. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2023.123274>.
- Lachman, L., Lieberman, H.A. and Kanig, J.L. 1987. *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. 3rd edn. Philadelphia: Lea & Febiger.
- Lyytikäinen, J. *et al.* 2022. Parameter optimization in a continuous direct compression process of commercially batch-produced bisoprolol tablets. *International Journal of Pharmaceutics*, 628. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.122355>.
- Salbu, L. 2011. *Compressibility and compactibility of pectin powders- A study of their potential as direct compression excipients in tablets*. Tromsø. Available at: <https://www.researchgate.net/publication/277054655>.

- Syukri, Y. 2018. *Teknologi Sediaan Obat Dalam Bentuk Solid*. 1st edn. Yogyakarta: Universitas Islam Indonesia.
- Vorländer, K. *et al.* 2023. Influence of compression kinetics during tableting of fluidized bed-granulated microorganisms on microbiological and physical-mechanical tablet properties. *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics*, 188, pp. 161–169. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ejpb.2023.05.012>.
- Vreeman, G. and Sun, C.C. 2022. Air entrapment during tablet compression – Diagnosis, impact on tableting performance, and mitigation strategies. *International Journal of Pharmaceutics*, 615. Available at: <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2022.121514>.

BAB 8

PELETISASI DALAM PEMBUATAN TABLET

Oleh Habibie Deswilyaz Ghiffari

8.1 Pendahuluan

Pelet merupakan salah satu sistem penghantaran multipartikulat yang paling banyak digunakan (Muley et al., 2016). Pelet memiliki bentuk sferis/semi-sferis, unit solid yang mudah mengalir dengan distribusi ukuran yang sempit, dengan diameter ukuran yang bervariasi antara 500-1500 μm (Jyothi & Doniparthi, 2014). Pelet banyak digunakan untuk sediaan lepas segera maupun sediaan dengan pelepasan yang dimodifikasi karena memiliki banyak keuntungan, seperti memiliki penampilan produk dan kemampuan alir yang baik, dapat meningkatkan keamanan dan efikasi dari bahan aktif, dan dapat mengurangi akumulasi bahan aktif dalam saluran cerna sehingga mengurangi resiko iritasi yang disebabkan karena kontak saluran cerna dengan bahan aktif (Supriya et al., 2012).

Dalam pembuatan pelet, metode yang dapat digunakan yaitu pelapisan bahan aktif (*drug layering*), ekstrusi dan sferonisasi, peletisasi langsung, dan metode peletisasi lainnya seperti globulasi, kompresi, *balling*, dan *spray congealing* (Kumar and Sahiti, 2017). Metode pembuatan pelet ekstrusi-sferonisasi merupakan metode yang paling banyak digunakan dalam pembuatan pelet. Pada metode ini, terdapat empat tahapan penting dalam pembentukan pelet, yaitu penyiapan massa basah (*granulasi*), pembentukan massa basah menjadi bentuk silinder (*ekstrusi*), pemotongan hasil ekstrudat dan pembentukan partikel menjadi bentuk sferis

(sferonisasi) dan pengeringan pelet. Keuntungan dari metode ini diantaranya partikel yang diperoleh memiliki densitas bulk yang tinggi, tingkat higroskopis yang rendah, diperoleh partikel dengan sferis yang baik, bebas debu, distribusi ukuran partikel yang sempit dan permukaan partikel yang halus (Muley et al., 2016).

Untuk memperoleh karakterisasi pelet yang baik, dapat dipengaruhi oleh beberapa parameter, meliputi parameter formula, parameter alat yang digunakan, dan parameter proses. Eksipien yang digunakan merupakan salah satu parameter formula yang dapat mempengaruhi pelet yang diproduksi. Eksipien yang digunakan dalam formulasi pelet yaitu pengisi (diluen) untuk menambah massa bulk, pengikat (*binder*) untuk mempertahankan integritas dari pelet, lubrikan untuk menurunkan koefisien friksi antar partikel maupun antara partikel dengan permukaan alat, agen pemisah (*separating agent*) untuk memisahkan pelet menjadi unit-unit yang berbeda selama proses peletisasi, disintegran agar mempermudah pelet untuk hancur dalam tubuh, peningkat sferonisasi untuk membantu memperoleh bentuk pelet yang sferis, dan *release modifier* untuk memodifikasi pelepasan bahan aktif dari pelet. (Muley et al., 2016).

Pada pembuatan pelet dengan metode ekstrusi-sferonisasi, banyak digunakan *microcrystalline cellulose* (MCC) sebagai eksipien untuk membantu pembentukan pelet yang baik. Namun ternyata MCC ini masih memiliki beberapa kelemahan, seperti dapat menurunkan stabilitas dari bahan aktif, dapat mengadsorpsi bahan aktif sehingga mengganggu proses pelepasan bahan aktif dari matriks (Loka et al., 2018). Beberapa obat juga menunjukkan inkompatibilitas dengan MCC, seperti aspirin, vigabatrin, famotidine, ketotifen, dan obat lainnya. (Valle et al., 2016). Oleh karena itu, diperlukan alternatif eksipien lain sebagai pengganti MCC untuk formulasi pelet, Eksipien alternatif lain tentu diharapkan dapat tetap memberikan karakteristik pelet yang diinginkan.

8.2 Sistem Multipartikulat

Rute administrasi untuk produk sediaan farmasi yang paling disukai adalah sediaan oral. Seiring dengan obat melewati saluran gastrointestinal, obat akan melewati lingkungan dengan pH yang berbeda, berbagai enzim dan elektrolit, fluiditas, dan karakteristik permukaan lingkungan yang berbeda yang dapat mempengaruhi absorpsi obat (Mahato and Narang, 2018). Rute pemberian melalui oral merupakan *gold standard* untuk pemberian obat karena pasien yang lebih menyukai obat dalam bentuk sediaan solid, kenyamanan dalam penggunaan, akurasi dalam dosis, dan keamanan bagi pasien (Rajabi-Siahboomi, 2017).

Teknologi yang terlibat dalam pengembangan dan pembuatan tablet dan kapsul sudah ditetapkan dengan baik juga sudah dimengerti baik oleh para ahli maupun regulator. Sediaan akhir produk sediaan solid pun menunjukkan stabilitas yang baik ketika diformulasi dan dikemas dengan tepat. Oleh karena inilah bentuk sediaan yang paling umum untuk sediaan pemberian oral adalah tablet dan kapsul, dan akan tetap populer bagi produsen maupun penggunaanya (Rajabi-Siahboomi, 2017).

Sistem penghantaran obat yang dimodifikasi secara oral (*oral modified drug delivery*) dibedakan menjadi sediaan unit tunggal (*Single Unit Dosage Forms*—SUDFs) dan sediaan unit ganda (*Multiple Unit Dosage Forms*—MUDFs). Konsep MUDFs pertama kali digunakan pada tahun 1950-an dan konsep ini dikenal juga sebagai sistem penghantaran multipartikulat. Setelah mendapatkan popularitas yang banyak, produksi sediaan dengan sistem penghantaran multipartikulat menjadi strategi yang umum digunakan untuk mengontrol pelepasan dari suatu obat. Ini dibuktikan dengan pola pelepasan bahan aktif yang konsisten dan reproduibel dibandingkan dengan SUDFs (Kumar et al., 2015).

Sistem multipartikulat oral merupakan sediaan yang terdiri atas banyak unit obat diskrit berukuran kecil. Sistem multipartikulat ini dikenal dalam sebutan lain seperti *multiple unit*, pelet, *beads*, granul, mikrogranul, sferoid, atau tablet mini atau tablet mikro. Ukuran dari sistem multipartikulat ini bervariasi, dapat berukuran 150 μm hingga 2-3 mm (dalam bentuk tablet mini). Formulasi sistem multipartikulat dapat mengandung satu maupun beberapa bahan kombinasi bahan aktif sebagai partikel oral yang larut, sediaan lepas segera sampai formulasi untuk berbagai sediaan lepas dimodifikasi. Banyak produk multipartikulat lepas segera dalam bentuk *sphere* yang disalut untuk proteksi bahan aktif, menutupi rasa, atau untuk mengatur pelepasan bahan aktif dengan menggunakan penyalut yang tidak larut. Sistem multipartikulat dapat diberikan dalam bentuk sediaan tunggal (*single dose*) dengan menggunakan kapsul bercangkang keras (*hard capsules*), dalam bentuk *sachet* ataupun dicampurkan dengan eksipien lain dan dikompresi untuk dibentuk menjadi tablet. (Rajabi-Siahboomi, 2017). Pelet merupakan salah satu sediaan multipartikulat yang paling populer (Muley et al., 2016).

Sistem penghantaran multipartikulat dengan modifikasi pelepasan dianggap lebih menguntungkan karena dapat meningkatkan bioavailabilitas, menurunkan resiko iritasi dan toksik terhadap saluran cerna, dan pengosongan lambung yang dapat diprediksi. Unit-unit multipartikulat yang ditelan akan dilepaskan dalam lambung dan kemudian akan dihindarkan ke usus kecil hingga mencapai saluran gastrointestinal yang membuat pelepasan obat terjadi secara seragam dan kemungkinan terjadinya iritasi mukosa yang lebih kecil (Kumar et al., 2015).

8.2.1 Keuntungan Sistem Penghantaran Multipartikulat

Sistem penghantaran multipartikulat dapat memberikan beberapa keuntungan, seperti (Rajabi-Siahboomi, 2017):

1. Fleksibilitas untuk pemilihan bentuk sediaan akhir yang ingin dibentuk, seperti kapsul, *sachet*, atau dikompresi menjadi tablet
2. Fleksibilitas dalam pengaturan pelepasan obat dengan mencampurkan partikulat yang dibentuk dengan berbagai jenis penyalut untuk memberikan profil pelepasan yang berbeda
3. Lebih proporsional dalam pengaturan dosis berdasarkan bobot jika dibandingkan dengan sediaan tunggal (*single-unit dose*)
4. Fleksibilitas untuk formulasi dengan *fixed-dose combination*
5. Variabilitas intra atau intersubjek lebih kecil karena menurunnya variasi dari laju pengosongan lambung dan waktu transit dalam saluran gastrointestinal
6. Fleksibilitas dalam pengaturan dosis tanpa mengganggu pelepasan dari obat, yang seringkali menjadi masalah pada tablet monolitik pelepasan diperpanjang
7. Fleksibilitas dalam mencampurkan multipartikulat dengan makanan untuk kemudahan dalam menelan bagi pengguna pediatri maupun geriatri

Sistem penghantaran multipartikulat juga memberikan keuntungan lain sebagai sediaan solid dibandingkan dengan sediaan likuid seperti peningkatan stabilitas, mengurangi bobot dan ukuran sehingga memudahkan dalam proses transport, lebih mudah untuk menutupi rasa (*taste-masking*), dan pengaturan dosis yang lebih akurat (Rajabi-Siahboomi, 2017).

Dalam proses menelan dan disolusi dan kapsul keras (*hard shell capsules*) atau dalam kasus tablet proses disintegrasi,

multipartikulat terdispersi dalam saluran cerna karena ukurannya yang kecil, sehingga memberikan beberapa keuntungan jika dibandingkan dengan sediaan tunggal (*single-unit dosage forms*). Contohnya, sistem multipartikulat dapat menurunkan variabilitas intra dan intersubjek karena waktu pengosongan lambung yang lebih dapat diperkirakan dan lebih cepat, lebih kurang rentan untuk terjadi *dose dumping* karena penyebaran multipartikel dalam saluran cerna, kecenderungan terjadi meledaknya pelepasan bahan aktif secara ekstrim lebih rendah, dan menghindari tingginya konsentrasi obat secara lokal pada daerah saluran cerna tertentu yang dapat mengiritasi mukosa lambung. Sebagai tambahan, dibandingkan dengan sediaan tunggal berukuran besar, sistem multipartikulat memberikan fleksibilitas untuk obat dengan dosis terbagi yang diberikan pada pasien secara per bobot berat badan tanpa mengubah formulasi atau pada proses pembuatan (Rajabi-Siahboomi, 2017).

Tiap unit dari sistem multipartikulat memberikan karakteristik yang berbeda dan independen dari unit lainya, yang memudahkan dalam pengaturan pola pelepasan dari bahan aktif. Sistem multipartikulat dapat berupa sediaan lepas segera maupun sediaan lepas dimodifikasi, *orally disintegrating tablets* (ODT), atau tablet kunyah. Kebanyakan sediaan multipartikulat oral yang tersedia di pasaran merupakan sediaan oral dengan mekanisme pelepasan dimodifikasi (Rajabi-Siahboomi, 2017).

8.2.2 Mekanisme Pelepasan Bahan Aktif Sistem Penghantaran Multipartikulat

Menurut Kumar et al (2015) dan Nireeksha et al (2019) mekanisme pelepasan bahan aktif dari sistem penghantaran multipartikulat dapat terjadi secara:

1. Difusi

Pada proses pelepasan secara difusi, ketika terjadi kontak dengan cairan aqueous dalam saluran gastrointestinal, air

terdifusi masuk ke dalam partikel. Obat akan mengalami disolusi dan larutan pun terdispersi dan lepas dari salutnya ke permukaan luar. Terdapat dua metode berbeda dimana difusi dengan pelepasan terkontrol dapat terjadi, yaitu monolitik dan sistem reservoir. Pada metode perangkat monolitik, produk obat cenderung untuk terdispersi dalam sebuah matriks, dan difusi terjadi berdasarkan pelepasan obat. Difusi dapat terjadi melalui matriks berpori atau dengan melewati rantai polimer pada tingkat molekul. Sedangkan untuk metode perangkat reservoir, obat tersedia sebagai inti atau dienkapsulasi dalam film polimer. Pada metode ini, obat atau solven bergerak melewati filter membran, sehingga laju difusi ditentukan dari filter membran dan permeabilitas obat.

2. Osmosis

Untuk mekanisme pelepasan secara osmosis ini merupakan mekanisme yang paling konsisten terutama untuk obat yang diberikan melalui oral. Pada proses osmosis, adanya tekanan osmosis mendorong obat untuk keluar dari partikel ke permukaan luar melalui penyalutnya. Untuk mengetahui pelepasan obat secara terkontrol, tekanan osmotik dapat digunakan sebagai *driving force* untuk melepaskan obat. Sistem ini secara umum terdiri atas agen osmosis seperti membran semipermeabel, eksipien, dan obat.

3. Erosi

Dalam beberapa kasus, penyalut yang digunakan dimaksudkan untuk lepas secara bertahap seiring dengan berjalannya waktu, pelepasan obat yang terjadi adalah secara erosi.

Untuk produksi sediaan multipartikulat, pada pembentukan pelet metode yang paling umum digunakan adalah dengan metode ekstrusi-sferonisasi. Untuk memperoleh bentuk

granul, dapat digunakan merode granulasi basah, granulasi leleh (*melt granulation*) dan *hot-melt granulation*. Untuk kasus tablet mini, digunakan metode granulasi yang disebutkan sebelumnya dan kompresi langsung (Issa et al., 2017).

8.3 Sediaan Pelet

Istilah pelet diartikan secara umum sebagai “massa bulat kecil dari suatu zat”. Pelet biasanya berupa massa bulat kecil, yang kebanyakan berupa bahan yang dikompresi menjadi bentuk sferis atau silindris (Obernberger & Thek, 2010).

Di industri farmasi, pelet digunakan sebagai produk awal yang kemudian dapat dibentuk menjadi tablet maupun diisikan ke dalam kapsul (Obernberger & Thek, 2010). Pelet banyak ditujukan untuk digunakan pada sediaan oral. Pelet memberikan keuntungan teurapeutik seperti meningkatkan absorpsi dikarenakan luas permukaannya yang besar, mengurangi kejadian *dose dumping* dan mengurangi kejadian iritasi pada lambung (Manoharan et al., 2019). Produk yang dibentuk pelet dapat meningkatkan keamanan dan efikasi dari bahan aktif. Pelet yang terbentuk ini diformulasikan lagi mejadi suspensi, kapsul atau tablet disintegrasi, yang memberikan banyak keuntungan jika dibandingkan dengan sistem sediaan solid tunggal (Bhairi et al., 2015).

Dari sisi aspek teknis, pelet juga memiliki beberapa keuntungan, seperti meningkatkan kemampuan alir bulk karena bentuknya yang berupa partikel berbentuk sferis dengan ukuran yang seragam, meningkatkan integritas fisik terhadap aglomerasi sferis, friabilitas yang rendah, kualitas penyalutan yang tinggi dan distribusi ukuran yang seragam. Bentuk pelet dengan pelepasan terkontrol dapat diformulasikan dengan menggunakan berbagai polimer dan metode preparasi tertentu (Manoharan et al., 2019).

Pelet memiliki tingkat fleksibilitas yang tinggi dalam proses desain dan pengembangan sediaan oral. Pelet dapat dibagi menjadi beberapa kekuatan dosis yang diinginkan tanpa mengubah formulasi maupun proses pembuatannya, juga dapat dicampurkan dengan bahan bioaktif yang inkompatibel secara bersamaan atau partikel dengan profil pelepasan yang berbeda pada tempat yang sama maupun berbeda dalam saluran cerna (Shah et al., 2015).

Pelet selalu dibuat dengan disalut, baik untuk tujuan pelepasan enterik, menutupi rasa, stabilitas, maupun untuk pelepasan terkontrol. Untuk mendapatkan hasil produk dengan performa kerja yang sesuai, perlu dilakukan penentuan jumlah penyalut yang diperlukan untuk memperoleh pelet yang memiliki ketebalan film sesuai dengan yang diinginkan (Muley et al., 2016).

8.3.1 Evaluasi Sediaan Pelet

Evaluasi yang dapat dilakukan untuk pelet yaitu (Manoharan et al., 2019; Muley et al., 2016):

1. Bentuk dan sferisitas pelet

Salah satu karakteristik penting dari pelet adalah *roundness* (kebulatan). Terdapat beberapa metode yang dapat digunakan untuk menentukan sferisitas dari pelet. Penentuan deviasi dari geometri sferis dari bentuk sirkular pelet ditentukan dengan faktor bentuk (*shape factor*). Faktor bentuk atau indeks kebulatan harus berada pada rentang 1-1,2 untuk memperoleh kualitas pelet yang baik. Pengamatan visual dari pelet dapat dengan menggunakan stereomikroskop maupun mikroskop cahaya. Metode umum lain dapat juga dari sudut istirahat (*angle of repose*) untuk menentukan kemampuan alir dan sirkularitas dari pelet.

2. Morfologi struktur

Jumlah, tipe bahan aktif, kondisi pengerjaan, dan eksipien yang digunakan dalam formulasi merupakan faktor yang berkontribusi untuk menentukan morfologi bahan multipartikulat. Morfologi struktur pelet diperiksa menggunakan SEM (*Scanning Electron Microscope*). Hasil optik mikroskopik pelet digunakan untuk mengetahui permukaan mikrostruktur dari pelet. Penentuan ukuran partikel juga dapat dianalisis dengan peralatan *laser diffraction* untuk mengetahui diameter rata-rata pelet.

3. Luas permukaan

Luas permukaan pelet tentu dipengaruhi oleh ukuran, bentuk, porositas dan kekasaran permukaan pelet. Luas permukaan ini merupakan parameter penting yang dapat mempengaruhi laju pelepasan dari pelet. Pengukuran luas permukaan pelet dapat dilakukan dengan tiga metode, yaitu dengan perhitungan matematis, adsorpsi gas, dan permeabilitas udara. Secara matematis, luas permukaan pelet dapat dihitung berdasarkan diameternya dimana luas permukaan setara dengan πd^2 . Untuk metode adsorpsi gas, ditentukan berdasarkan volume nitrogen yang teradsorpsi pada substrat dalam suatu bola kaca pada berbagai tekanan. Pada metode permeabilitas udara, dilakukan dengan menggunakan Fisher *sub-sieve sizer*.

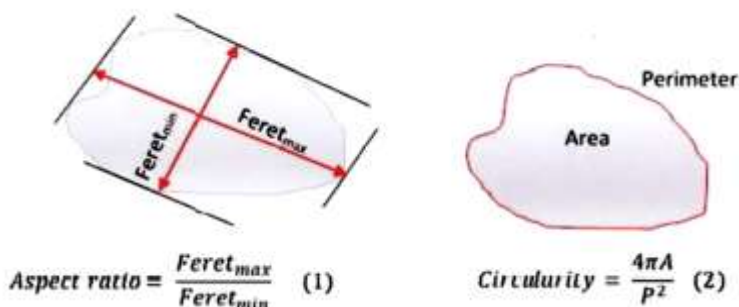
4. Distribusi ukuran

Penentuan ukuran pelet wajib dilakukan karena sangat mempengaruhi kinetika laju pelepasan. Umumnya, penentuan ukuran partikel ditentukan dengan analisis ayakan atau teknik mikroskopik. Parameter seperti diameter rata-rata geometri dan rata-rata diameter ferret digunakan untuk penentuan distribusi ukuran partikel. Evaluasi untuk distribusi ukuran partikel dapat dilakukan dengan pengayakan dan mikroskopi. Pengayakan

merupakan metode yang paling banyak digunakan untuk mengukur distribusi ukuran partikel dari pelet karena ekonomis, sederhana dan cepta, dengan variasi yang rendah antar operatornya. Untuk pelaksanaannya dengan menggoyangkan sampel secara mekanis (*mechanical shaking*) melewati serangkaian ayakan yang ukuran lubangnya semakin kecil, kemudian ditimbang tiap bagian sampel yang tertahan pada tiap ayakan. Pengukuran distribusi ukuran dengan mikroskopi dilakukan secara langsung. Jika menggunakan mikroskopi optik, diameter pelet diukur dengan menggunakan mikrometer yang dikalibrasi atau dengan bantuan alat eyepiece dengan grid lingkaran dan persegi. Jika menggunakan SEM, gambar diambil untuk melihat mikrostruktur dari permukaan pelet.

5. Porositas pelet

Porositas mempengaruhi pelepasan bahan aktif dari pelet dari bagaimana porositas mempengaruhi karakteristik disolusi obat. Porositas dari pelet dapat mempengaruhi aksi kapiler dari obat yang terlarut, sehingga tentu akan mempengaruhi laju pelepasan bahan aktif dari pelet. Porositas juga mempengaruhi deposisi dan pembentukan film pada saat penyalutan. Pori-pori pelet dapat dianalisis dengan SEM atau dengan porosimetri merkuri. Porosimetri merkuri memberikan informasi karakteristik partikel serbuk dan granul dalam proses granulasi atau kompresi dan adsorpsi nitrogen memberikan perubahan terhadap struktur antar partikel.



Gambar 8.1. Pengukuran dan perhitungan parameter geometri untuk analisis bentuk sediaan multipartikulat (sumber : Issa et al., 2017)

6. Densitas

Densitas dari pelet dapat dipengaruhi bagaimana pelet diisikan ke dalam kapsul secara volumetrik, penentuan ukuran betas untuk peralatan penyalutan, dan densitas dari pelet juga dapat mempengaruhi pelet saat melewati saluran gastrointestinal, dimana pelet dengan densitas yang lebih berat akan tertahan lebih lama. Densitas bulk dapat diukur dengan *tapper* otomatis, sedangkan densitas nyata ditentukan dengan piknometer yang dibandingkan dengan udara atau dengan metode pemindahan solven. Densitas bulk menggambarkan karakteristik *packing* dari pelet, yang sangat dipengaruhi oleh diameter dari pelet sferis. Sedangkan densitas nyata menggambarkan densifikasi atau kekompakan dari pelet.

7. Kekerasan dan Friabilitas

Pelet harus memiliki tingkat kekerasan dan friabilitas yang sesuai agar tidak mudah rusak saat penanganan, pemindahan, penyimpanan, maupun proses lain seperti pada saat penyalutan. Perbedaan formulasi dan/atau proses yang berjalan dalam pembuatan pelet, juga variabilitas dari bahan awal, dapat mempengaruhi

kekerasan dan friabilitas secara signifikan. Penentuan kekerasan dilakukan dengan mengukur gaya yang diperlukan untuk menghancurkan pelet dengan diameter yang sudah diketahui, dimana gaya yang diperlukan ini berbanding lurus dengan ukuran diameter dari pelet. Instrumen seperti *Khal pellet hardness tester* dapat memberikan nilai relatif kekerasan dari pelet, dan friabilator dapat digunakan untuk menentukan indeks friabilitas. Karakteristik mekanik dari pelet juga dapat diketahui dengan analisis dinamika mekanik (*Dynamic Mechanical Analysis—DMA*) untuk mengetahui karakteristik elastis dan viskoelastis dari pelet.

8. Sifat Alir

Kemampuan alir dari pelet ditentukan untuk memastikan saat *filling* pelet ke dalam kapsul terjadi secara homogen.

9. Pengukuran *tensile strength*

Tensile strength dari pelet digunakan untuk menentukan *load* yang diperlukan untuk menghancurkan pelet. Ini merupakan pengukuran kekerasan dari pelet

10. Waktu disintegrasi

Waktu disinterasi (waktu hancur) merupakan salah satu evaluasi yang penting untuk mengukur kemampuan hancur dari pelet. Untuk mengetahui disintegrasi pelet dalam tubuh dilakukan berdasarkan bagaimana pelet terdisintegrasi dalam medium likuid di bawah kondisi eksperimental. Disintegrasi didefinisikan sebagai keadaan dimana tidak ada residu dari unit yang tertinggal selama pengujian pada aparatus, atau jika terdapat residu yang tersisa hanyalah sisa fragmen dari penyalut yang tidak larut. Aparatus yang digunakan berupa aparatus basket yang digerakkan secara mekanik naik-turun sesuai dengan ketentuan farmakope.

11. Kandungan bahan aktif

Kadar bahan aktif dapat ditentukan dengan metode UV yang sesuai atau dengan metode HPLC atau menggunakan metode analitik lain yang sesuai.

12. Disolusi

Tujuan dari uji disolusi adalah untuk menentukan pola pelepasan bahan aktif dari pelet. Uji ini dilakukan untuk menentukan penyesuaian dengan persyaratan disolusi untuk sediaan solid yang diberikan secara oral. Pengujian digunakan untuk mengukur pelepasan bahan aktif selama waktu yang ditentukan di bawah kondisi tertentu dari formulasi yang digunakan. Beberapa penulis mengkorelasikan beberapa parameter seperti kekerasan, komposisi dan drug loading dengan profil pelepasan dari bahan aktif. Disolusi untuk menentukan profil pelepasan bahan aktif ini juga diketahui dipengaruhi oleh penyalutan film, kelarutan bahan aktif dan pengisinya, perubahan struktur fisik dari matriks, dan bentuk dan karakteristik permukaan pelet.

Parameter yang sama dapat dihitung dengan perhitungan yang berbeda sehingga memberikan hasil yang berbeda, sehingga dapat mengganggu analisis perbandingan untuk data yang diperoleh dari laboratorium yang berbeda. Masalah lain yaitu belum adanya standarisasi penggunaan istilah yang digunakan, seperti sirkularitas juga dapat disebut sebagai faktor bentuk (*shape factor*), indeks sferisitas, faktor permukaan, dan lain-lain (Issa et al., 2017).

8.4 Peletisasi

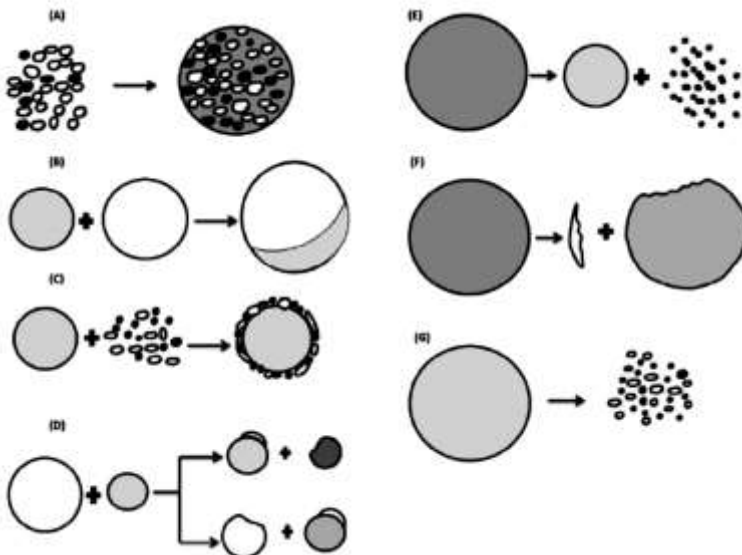
Peletisasi merupakan proses aglomerasi yang mengubah serbuk halus campuran obat dan eksipien menjadi unit sferis kecil yang mengalir bebas (*free-flowing*) yang dikenal sebagai pelet (Shah et al., 2015).

Peletisasi dan preparasi inti multipartikulat dapat dikategorikan menjadi *Matrix Architecture* dan *Layered Architecture*. Inti untuk *matrix architecture* dikarakterisasi dengan bahan aktif yang terdistribusi secara seragam dalam suatu inti, yang secara umum terbentuk dengan mengubah serbuk atau franul mejadi partikel sferis atau mendekati sferis dengan diameter pada umumnya 0,5-1,5 mm yang kemudian disalut. Inti dengan *layered architecture* dipreparasi dengan menempatkan partikulat menjadi partikel benih (*seed particles*), baik melalui pembawa likuid atau sebagai serbuk kering, kemudian dikonversi menjadi lapisan-lapisan solid yang mengandung bahan aktif (Tovey, 2018).

Tabel 8.1. Proses untuk peletisasi dan preparasi inti multipartikulat (Tovey, 2018)

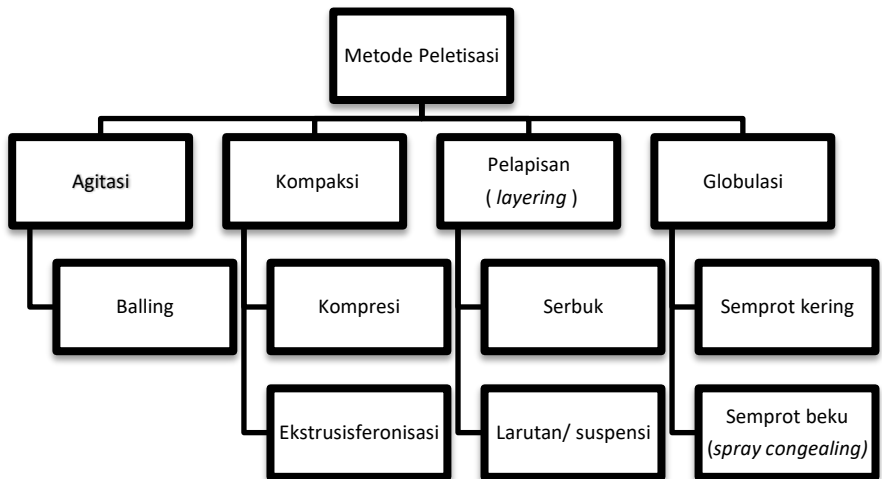
Metode Peletisasi	<i>Matrix architecture</i>	<i>Layered architecture</i>
Ekstrusi-sferonisasi	X	
Peletisasi langsung	X	
Pelapisan serbuk kering		X
Pelapisan kering		X
Peletisasi panas-leleh (hot-melt)	X	
Tablet mini/matriks mini	X	

Untuk memahami proses peletisasi, penting untuk memahami terlebih dahulu mekanisme pembentukan dari pelet. Nukleasi, koalesens, pelapisan, transfer abrasi dan pengurangan ukuran partikel terjadi dalam proses pembentukan pelet. Pada tahap nukleasi, partikel utama terikat bersama membentuk inti udara-air-solid (tiga fase). Koalisi dari inti yang terbentuk baik membentuk partikel dengan ukuran yang lebih besar yang dikenal sebagai koalesens. Koalesens yang terbentuk mengalami proses pelapisan inti. Perpindahan bahan dari satu partikel ke partikel lain tanpa arah yang jelas disebut sebagai transfer abrasi. Partikel yang sudah terbentuk dapat mengalami pengurangan ukuran disebabkan oleh atrisi, kerusakan bentuk, dan hancurnya partikel (Muley et al., 2016).



Gambar 8.2. Mekanisme yang terjadi dalam pembentukan dari pelet, (A) nukleasi, (B) koalesens, (C) pelapisan/*layering* (D) transfer abrasi dan mekanisme pengecilan ukuran , (E) atrisi, (F) perusakan bentuk (*breakage*), (G) pengancuran partikel (*shatter*) (Sumber : Muley et al., 2016)

Bahan yang paling penting dalam proses peletisasi adalah cairan pembentuk granul (*granulating fluid*), yang dibutuhkan untuk memberikan sifat plastis pada serbuk. Telah diketahui pula bahwa kandungan lembab dapat bervariasi namun masih memberikan karakterisasi kualitas pelet yang baik. Ketika kadarnya terlalu rendah, saat diberi tekanan ekstrusi berlebih untuk menghilangkan rongga udara, yang menyebabkan terbentuknya massa yang rapuh dan tidak plastis, sehingga sulit untuk membentuk bentuk yang sferis. Ekstrudat pun menjadi cenderung mudah hancur dan menjadi serbuk halus. Namun ketika kandungan air terlalu tinggi pun pelet akan cenderung mengalami aglomerasi selama sferonisasi, dikarenakan banyaknya cairan pada permukaan pelet, sehingga membentuk pelet dengan ukuran yang lebih besar dari ukuran yang diinginkan (Tovey, 2018).



Gambar 8.3. Klasifikasi teknik peletisasi
(Sumber : Muley et al., 2016)

8.4.1 Tipe-Tipe Pembentukan Pelet

Berdasarkan tipe alat yang digunakan dan prosesnya, pembentukan pelet dapat dibedakan menjadi (Muley et al., 2016):

1. Agitasi

Pada metode agitasi, partikel secara halus diubah menjadi partikel sferis, dengan penambahan sejumlah likuid yang cukup dengan digulirkan dan dijatuhkan secara kontinyu (*continous rolling/tumbling motion*).

2. Kompaksi

Pada metode kompaksi, partikel atau granul obat dibentuk aglomerasi dengan dipaksa untuk saling melekat menggunakan gaya mekanik untuk membentuk pelet dengan bentuk dan ukuran yang diinginkan. Partikel sebelumnya dicampur kering atau digranulasi basah kemudian diikuti dengan pengeringan. Pada tekanan tinggi, partikel akan dipaksa untuk saling menekan satu sama lain dan mengalami deformasi elastis dan plastis.

3. Pelapisan obat (*Drug Layering*)

Pembentukan pelet metode *drug layering* melibatkan deposisi lapisan obat dari larutan, suspensi atau serbuk kering terhadap inti yang dibentuk sebelumnya, yang dapat berupa kristal atau granul. Pada pelapisan serbuk, larutan pengikat pertama-tama disemprotkan pada inti, diikuti dengan penambahan serbuk. Inti yang lembab ini kemudian dimasukkan ke dalam *rotating pan/disc* dan partikel serbuk akan membentuk lapisan pada inti dengan adanya gaya kapiler yang terbentuk dari fase likuid. Pelapisan inti dilanjutkan hingga diperoleh pelet dengan ukuran yang diinginkan. Pada pelapisan larutan/suspensi, partikel obat dilarutkan atau disuspensikan dalam cairan pengikat. Cairan pengikat kemudian disemprotkan pada inti dan akan tersebar pada inti, lalu dikeringkan.

Penyebaran cairan pengikat dalam membentuk lapisan pada inti ini dipengaruhi oleh karakteristik pembasahan droplet, tingkat keterbasahan dari bahan, dan dinamika dari droplet.

4. Globulasi

Globulasi merupakan proses dimana bahan cairan seperti lelehan, larutan atau suspensi diatomisasi untuk membentuk partikel atau pelet yang sferis. Selama pengeringan, droplet yang diatomisasi kontak dengan uap gas dan terjadi evaporasi. Evaporasi melibatkan transfer panas dan massa secara bersamaan dan terjadi tergantung temperatur, kelembaban, dan karakteristik transport dari udara sekitar droplet. Droplet yang diatomisasi kemudian dikeringkan di bawah titik leleh dari pembawa selama proses *spray congealing*.

DAFTAR PUSTAKA

- Muley, Sagar, Tanaji Nandgude, and Sushilkumar Poddar. 2016. "Extrusion-Spheronization a Promising Pelletization Technique: In-Depth Review." *Asian Journal of Pharmaceutical Sciences* 11(6):684–99.
- B & Jyosna Doniparthi, D. J. J. 2018. Venlafaxine Hydrochloride Granules Using Natural Polymers as Multiparticulate Drug Delivery System. *Asian Journal of Pharmaceutics (AJP)*, 11(04). <https://doi.org/10.22377/ajp.v11i04.1720>
- Ibrahim, Mohamed A., Gamal M. Zayed, Fahd M. Alsharif, and Wael A. Abdelhafez. 2019. "Utilizing Mixer Torque Rheometer in the Prediction of Optimal Wet Massing Parameters for Pellet Formulation by Extrusion/Spheronization." *Saudi Pharmaceutical Journal* 27(2):182– 90.
- Londoño, Cesar, and John Rojas. 2017. "Using a Multivariate Analysis." 41(2):69–75.
- Martins, André Luiz Lopes, Aline Carlos de Oliveira, Carolina Machado Ozório Lopes do Nascimento, Luís Antônio Dantas Silva, Marilisa Pedroso Nogueira Gaeti, Eliana Martins Lima, Stéphânia Fleury Taveira, Kátia Flávia Fernandes, and Ricardo Neves Marreto. 2017. "Mucoadhesive Properties of Thiolated Pectin-Based Pellets Prepared by Extrusion-Spheronization Technique." *Journal of Pharmaceutical Sciences* 106(5):1363–70.
- Muley, Sagar Sopanrao, Tanaji Nandgude, and Sushilkumar Poddar. 2017. "Formulation and Optimization of Lansoprazole Pellets Using Factorial Design Prepared by Extrusion-Spheronization Technique Using Carboxymethyl Tamarind Kernel Powder." *Recent Patents on Drug Delivery & Formulation* 11(1):54–66.

- Petrovick, Gustavo Freire, Miriam Pein, Markus Thommes, and Jörg Breitzkreutz. 2015. "Spheronization of Solid Lipid Extrudates: A Novel Approach on Controlling Critical Process Parameters." *European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics* 92(February):15–21.
- Podczek, Fridrun, and John Michael Newton. 2014. "Influence of the Standing Time of the Extrudate and Speed of Rotation of the Spheroniser Plate on the Properties of Pellets Produced by Extrusion and Spheronization." *Advanced Powder Technology* 25(2):659–65.
- Santoso, Rahmat, Rahmah Ziska, and Diana Muzdalifah. 2020. "Formulasi Dan Evaluasi Mikrokapsul Salut Enterik Lansoprazol Menggunakan Acryl-Eze® & Sureteric Dengan Metode Ekstrusi Dan Sferonisasi Pada Era Jaminan Kesehatan Nasional." *Pharmauho: Jurnal Farmasi, Sains, Dan Kesehatan* 5(2).
- Santoso, R., Ziska, R., & Putra, A. D. 2019. FORMULASI DAN EVALUASI MIKROKAPSUL SALUT ENTERI ASETOSAL MENGGUNAKAN PENYALUT ACRYL-EZE® 930 DENGAN METODE EKSTRUSI DAN SFERONISASI. *Jurnal Ilmiah Pharmacy*, 6(1), 27-43.
- Santoso, R. 2019. FORMULASI DAN EVALUASI TABLET SALUT LAPIS TIPIS ASAM ASETILSALISILAT MENGGUNAKAN PENYALUT OPADRY AMB II. *Jurnal Ilmiah Pharmacy*, 6(2).
- Zhang, Shuangshuang, Yulong Xia, Hongxiang Yan, Ying Zhang, Wenli Zhang, and Jianping Liu. 2016. "The Water Holding Ability of Powder Masses: Characterization and Influence on the Preparation of Pellets via Extrusion/Spheronization." *Powder Technology* 301:940–48.
- I. Jyothi, Jyosna Doniparthi. 2014. MULTIPARTICULATE DRUG DELIVERY SYSTEMS USING NATURAL POLYMERS AS RELEASE RETARDANT MATERIALS. *Semantic Scholar*.

Supriya A, Senthilvel S, Nepolean T, Eshwar K, Rajaram V, Shaw R, Hash CT, Kilian A, Yadav RC, Narasu ML. 2011. Development of a molecular linkage map of pearl millet integrating DArT and SSR markers. *Theor Appl Genet* 123:239–250

BAB 9

PENAMBAHAN BAHAN TAMBAHAN DALAM TABLET

Oleh Nor Latifah

9.1 Bahan Pengisi (*Filler*)

Merupakan bahan yang ditambahkan untuk mengontrol berat dan ukuran tablet apabila takaran zat aktif tidak cukup untuk membuat tablet bermassa; meningkatkan kohesi sehingga tablet dapat dikempa dengan baik; dan mengatasi masalah kelembaban yang mempengaruhi kestabilan zat aktif. Amilum Manihot, Saccharum Lactis, Calcii Carbonas, dan Calcii Phosphas, bersama dengan bahan lain yang sesuai, yang biasanya digunakan (Hartesi *et al.*, 2022).

Bahan pengisi (*filler*) memiliki beberapa persyaratan yaitu memiliki stabilitas yang baik, dapat dicampur dengan bahan lain, dan sangat kompak. Dalam pembuatan tablet dengan metode cetak langsung, binder *filler* seperti Avicel PH 102 atau mikrokristalin selulosa, laktosa yang dikeringkan *spray* (SDL), starch 1500, dikalsium fosfat, trikalsium fosfat, dan kalsium sulfat dihidrat umumnya digunakan (Hadisoewignyo *et al.*, 2011).

Avicel PH 102, juga dikenal sebagai *microcrystalline cellulose*, adalah golongan selulosa. Banyak digunakan dalam metode cetak langsung karena sifatnya yang sangat baik sebagai pengikat kering (Hadisoewignyo *et al.*, 2011).

Avicel PH 102 lebih baik digunakan untuk cetak langsung daripada Avicel PH 101 karena memiliki ukuran partikel yang lebih besar, sehingga memiliki sifat alir yang lebih baik. Selain itu, Avicel PH 102 sangat mudah dikompresi, yang dapat menyebabkan

interlocking, kekuatan ikatan antar partikel (Hadisoewignyo *et al.*, 2011).

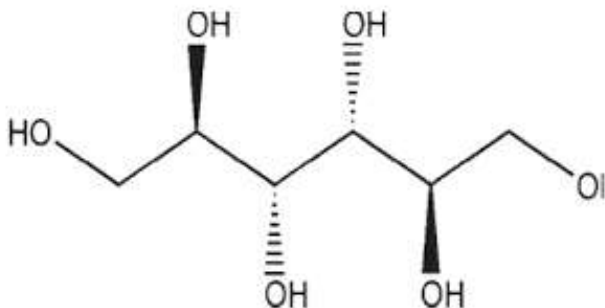
Bahan pengisi dapat membantu meningkatkan rasa tablet, seperti tablet kunyah. Bahan pengisi harus memenuhi persyaratan, seperti:

1. Tidak beracun
2. Tersedia dengan jumlah yang cukup
3. Harga terjangkau
4. Sifat-sifatnya tidak boleh saling berlawanan
5. Harus *inert*
6. bebas dari bakteri
7. Tidak merubah warna
8. stabil secara fisika dan secara kimia

Berikut bahan pengisi tablet yang dapat digunakan:

1. Mannitol

Manitol merupakan salah satu gula alkohol yang ditemukan dalam zaitun, manna, labu, bawang, rumput laut cokelat, dan jamur tanduk, dengan rumus kimia $C_6H_{14}O_6$. Industri makanan dan kesehatan banyak menggunakan mannitol (Bambang Mursito, Patrick, Ahmad darmawan, 2009).



Gambar 9.1. Struktur kimia mannitol

Sumber : (Bambang Mursito, Patrick, Ahmad darmawan, 2009)

Keuntungan :

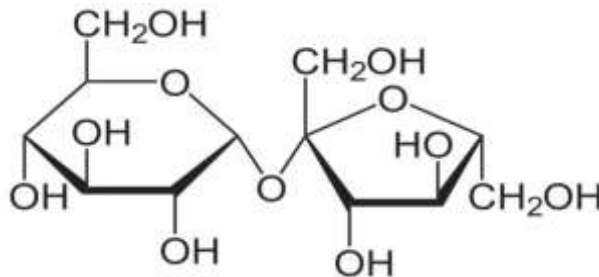
- a. Manitol memiliki rasa manis
- b. Memiliki sensasi yang dingin di mulut
- c. Tidak higroskopis
- d. Granul mudah mengalir
- e. dan mudah kering dalam bentuk granulasi
- f. Selain itu, manitol dapat dimanfaatkan sebagai pemanis untuk menutupi rasa pahit.

Kerugian :

- a. Akan terjadi reaksi alergi atau hepersensitivitas ketika manitol digunakan sebagai tambahan
- b. Jika ditelan atau digunakan secara oral dalam jumlah yang berlebih, manitol dapat menyebabkan efek laksatif.

2. Sukrosa

Rumus molekul sukrosa adalah $C_{22}H_{22}O_{11}$. Sukrosa juga merupakan disakarida yang terdiri dari bagian D-glukosa dan D-fruktosa (Hasna, 2020).



Gambar 9.2. Struktur kimia sukrosa

Sumber : (Hasna, 2020)

Keuntungan :

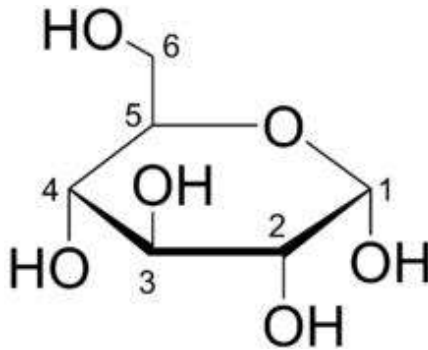
- a. Rasa manis.
- b. Sukrosa dapat menyerap hingga 1% kelembaban yang dibebaskan ketika panas mencapai 90 derajat Celcius,

menunjukkan kestabilan yang baik pada temperatur dan kelembaban yang cukup di dalam kamar.

- c. Sukrosa digunakan sebagai pengikat pada granulasi basah saat membuat tablet. Dalam bentuk serbuk, sukrosa berfungsi sebagai pengikat kering (2–20 persen w/w) atau sebagai pemanis untuk tablet hisap dan kunyah
- d. Sukrosa juga digunakan untuk mengisi produk protein yang telah didinginkan dan untuk meningkatkan viskositas atau kelezatan dengan menambahkan cairan oral.

Kerugian :

- a. Ketika sukrosa panas hingga 160°C, akan menjadi karamel.
- b. Larutnya cepat karena higroskopis. Akibatnya, sorbitol yang lebih tidak higroskopis dan memiliki kelarutan lambat, harus digabungkan dengannya.
- c. Tablet yang mengandung sukrosa secara berlebihan dapat menjadikan tablet keras dan lebih sulit untuk dihancurkan.
- d. Logam berat dapat mengkontaminasi serbuk sukrosa, menyebabkan ketidakstabilan bahan aktif seperti asam askorbat. Selain itu, karena kandungan sulfat yang tinggi dalam proses pemurnian, tablet salut dapat berubah warna. Ketika mengonsumsi sukrosa, dapat mengalami kecemasan.



Gambar 9.3. Struktur kimia dextrose
 Sumber : (Adna Ridhani and Aini, 2021)

Keuntungan :

- Dekstrosa tidak hanya dapat dimanfaatkan sebagai pengisi, selain itu juga dimanfaatkan sebagai pengikat
- Berpotensi menghasilkan tablet yang keras ketika dikombinasikan dengan sukrosa, terutama ketika dikombinasikan dengan dekstrosa anhidrat.
- Dalam lingkungan kering, dekstrosa stabil.

Kerugian:

- Dalam reaksi Maillard, dekstrosa dapat menghasilkan amina.
- Selain itu, pemanasan tinggi dapat menyebabkan pH larutan turun dan karamelisasi.

9.2 Bahan Pengikat (Binder)

Untuk memastikan bahwa beberapa partikel serbuk bersatu dalam sebuah granulat, maka membutuhkan bahan pengikat. Selain tekanan yang terjadi selama kompresi, bahan pengikat memengaruhi kekuatan tablet. Sifat fisika dan kimia bahan obat, kebutuhan daya ikat, dan tujuan penggunaan obat memengaruhi pemilihan bahan pengikat. Hasil evaluasi sifat fisik

granul dan evaluasi sediaan tablet menunjukkan bahwa sifat fisik tablet dipengaruhi oleh bahan pengikat (Putri and Husni, 2018).

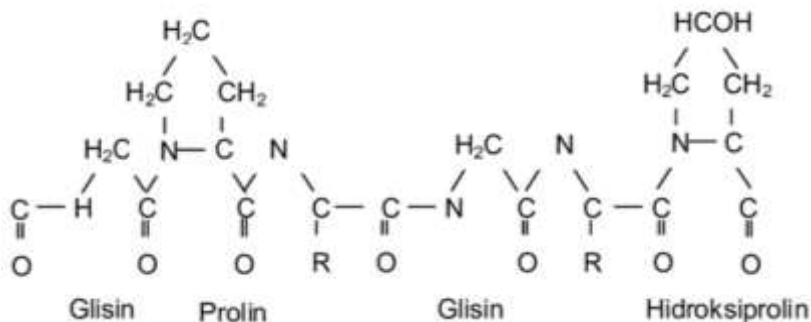
Beberapa bahan pengikat yang digunakan dalam sediaan tablet adalah PVP, gelatin, amilum, maltodekstrin, dan sebagainya:

1. PVP

PVP K30 (Kollidon *30 bubuk, PT BASF Indonesia) dapat digunakan sebagai bahan pengikat (mucilago) baik dalam kondisi kering maupun basah, tetapi menghasilkan tablet yang tidak memenuhi syarat saat uji waktu hancur. Sifat alir yang lebih rendah, nilai kekerasan yang lebih rendah, kerapuhan yang lebih tinggi, dan waktu hancur yang lebih pendek diperoleh ketika konsentrasi PVP yang digunakan sebagai bahan pengikat kering meningkat. Sebaliknya, jika PVP ditambahkan dalam bentuk mucilage (Putri and Husni, 2018). PVP dapat digunakan sebagai pengikat baik dalam bentuk larutan berair maupun alkohol. Selain itu, PVP dapat digunakan sebagai pengikat kering juga. (Putra, 2019)

2. Gelatin

Gelatin adalah produk protein yang dihasilkan dari hidrolisis kolagen hewan yang ditemukan dalam tulang dan kulit (Putri and Husni, 2018). Seperti kolagen, susunan asam amino gelatin terdiri dari 2/3 glisin dan sepertiganya adalah prolin dan hidroksiprolin. Susunan asam amino gelatin disebut Gly-X-Y, di mana X adalah asam amino prolin dan Y adalah asam amino hidroksiprolin (Tazwir, Ayudiarti and Peranginangin, 2014).



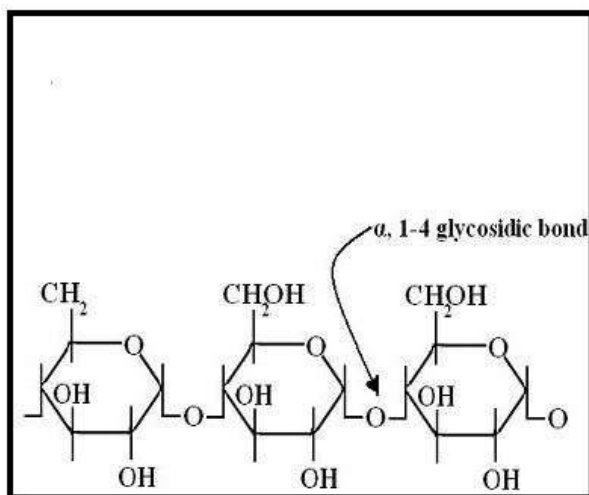
Gambar 9.4. Struktur kimia gelatin

Sumber : (Tazwir, Ayudiarti and Peranginangin, 2014)

3. Amilum

Dalam proses pembuatan tablet, amilum berfungsi sebagai bahan penghancur dan memainkan peran penting dalam proses kuat tekanan, terutama saat tablet dilepaskan melalui proses disintegrasi. Amilum, juga dikenal sebagai pati, adalah jenis karbohidrat kompleks yang tidak larut dalam air yang berbentuk serbuk putih, tawar, dan tidak berbau. Fotosintesis menghasilkan karbohidrat pati yang disimpan sebagai cadangan makanan di bagian tanaman tertentu. Sifat pati tanaman dipengaruhi oleh lokasi penyimpanannya dan jenis tanaman (Nia Yuniarsih, Aprilia Kuswanti, Anita, Zafira Fatiha Nurulhadi, Dida Fahdona Azzahra, Reza Rizky Yuniar, 1967)

Dengan menggunakan amilum sebagai pengikat, tablet yang dihasilkan memiliki kekerasan kecil, kerapuhan besar, dan waktu hancur yang cepat (Putri and Husni, 2018).



Gambar 9.5. Struktur kimia amilum

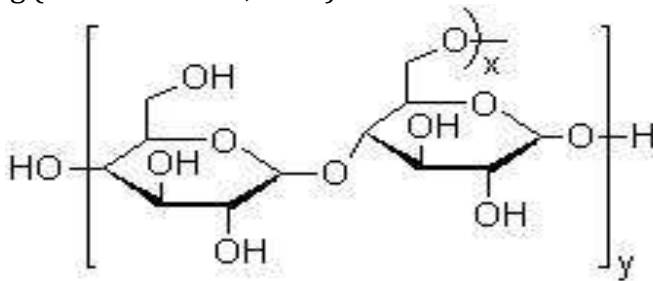
Sumber : <http://kimiadasar.com/amilum/>

4. Maltodekstrin

Maltodekstrin merupakan produk hidrolisis pati parsial yang dihasilkan dengan menambahkan asam atau enzim. Ini memiliki unit α -D-glukosa yang sebagian besar terikat pada ikatan glikosida $-(1,4)$. Maltodekstrin terdiri dari glukosa, maltosa, dekstrin dan oligosakarida. Rumus maltodekstrin ($C_6H_{10}O_5$) yang umumn H_2O (Meriatna, 2013)

Proses pembuatan maltodekstrin didasarkan pada rentang nilai DE (dextrose equivalent), yang terdiri dari 1-5, 10-15, 15-20, dan 35-40. Maltodekstrin DE 1-5 dapat digunakan sebagai pengikat tablet cetak langsung sebesar 30-35% dengan INH sebagai model obat, dan maltodekstrin DE 2-5% dapat digunakan sebagai pengikat tablet granulasi basah dengan piridoksin HCl, yang bahkan lebih baik dari HPMC. Selanjutnya, dengan furosemid sebagai model obat, maltodekstrin DE 15-20 dapat digunakan

sebagai pengisi, pengikat, dan penghancur dalam tablet cetak langsung (Putri and Husni, 2018).



Gambar 9.6. Struktur kimia maltodekstrin
Sumber : (Meriatna, 2013)

9.3 Bahan Penghancur (Disintegrant)

Untuk memastikan bahwa tablet dipecah menjadi partikel obat masing-masing, penambahan bahan penghancur ke dalam rancangan formula dilakukan untuk mencapai bidang permukaan yang paling efektif selama pelarutan obat. Ini disebabkan oleh fakta bahwa ketika tablet bersentuhan dengan cairan, tablet pecah menjadi potongan-potongan kecil yang lebih mudah larut (Ainurofiq and Azizah, 2016).

Agar tablet lebih mudah pecah atau hancur ketika bersentuhan dengan cairan saluran pencernaan, maka diperlukan bahan penghancur sebagai bahan tambahan. Hal tersebut dengan menarik air ke dalam tablet, yang kemudian mengembang dan memecahnya menjadi potongan-potongan kecil. Larutan obat selanjutnya dan tercapainya bioavailabilitas yang diharapkan sangat dipengaruhi oleh fragmentasi tablet. Dengan menarik air masuk ke dalam tablet, bahan penghancur membantu tablet pecah menjadi granul atau partikel penyusunnya (Hadisoewignyo and Fudholi, 2013).

Bahan penghancur dengan efisiensi 50% intragranular dan 50% ekstragranular lebih baik daripada 100%

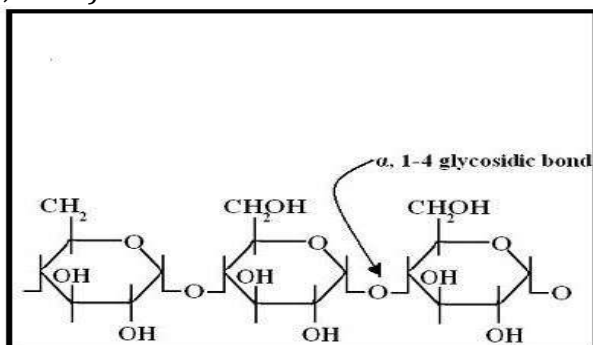
intragranular. Akibatnya, proses penggabungan memengaruhi kemampuan bahan penghancur. Karena mekanisme pecahnya tablet, bahan penghancur ekstragranular lebih cenderung menyerap air dari cairan sekitarnya. Ini karena bahan penghancur ekstragranular lebih cepat terdistribusikan pada permukaan tablet dibandingkan dengan bahan penghancur intragranular (Ainurofiq and Azizah, 2016).

Jika bahan penghancur dicampur dengan secara ekstragranular, zat penghancur akan menyebar lebih luas di permukaan tablet, sehingga mempercepat proses penghancuran tablet. Hal ini karena bahan penghancur dapat menyerap cairan medium disolusi, yang mempercepat pecahnya sediaan tablet (Ainurofiq and Azizah, 2016).

Berikut beberapa bahan penghancur yang digunakan pada sediaan tablet, seperti Gelatin, Amilum manihot, agar-agar dan natrium alginate (Rahayu, Azhari and Ruslinawati, 2017)

1. Amilum manihot

Dalam industri farmasi, amilum singkong (*Manihot esculenta* Crantz) adalah salah satu jenis amilum yang dapat digunakan. Amilum manihot memiliki sifat alir dan kompaktibilitas yang buruk (Surbakti, Setyawan and Arisanti, 2013).

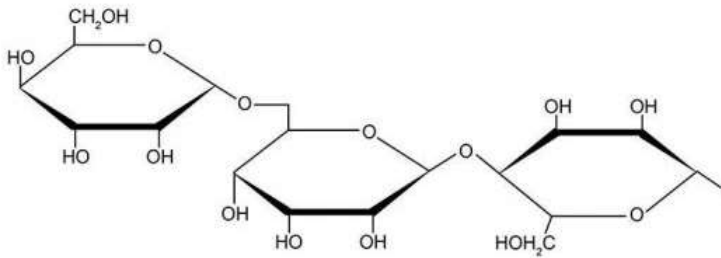


Gambar 9.7. Struktur kimia amilum manihot

Sumber : <http://kimiadasar.com/amilum/>

2. Gum

Gum yang mengembang dalam air dapat dimanfaatkan sebagai bahan penghancur. Tragakan, agar, pectin, guar gum, dan gum lain adalah beberapa contoh gum yang biasanya digunakan untuk bahan penghancur (Rahayu, Azhari and Ruslinawati, 2017).

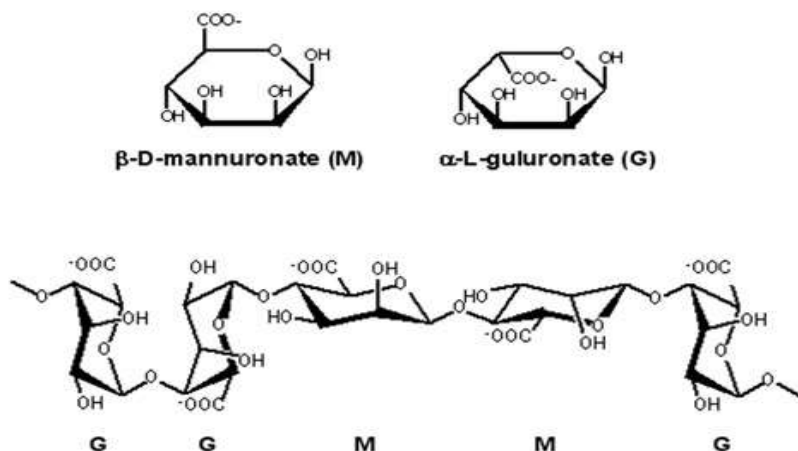


Gambar 9.8. Struktur kimia gum

Sumber : (Gitawuri Ganes, Purwandi and Rosyidi, 2014)

3. Alginat

Alginat merupakan bahan koloidal hidrofilik yang sangat kuat terhadap air, bahkan lebih dari pati jagung. Dijual dalam bentuk asam alginat atau natrium alginat. Dalam konsentrasi 1 hingga 5 persen, asam alginat digunakan, dan natrium alginat dalam konsentrasi 2,5 hingga 10 persen. (Rahayu, Azhari and Ruslinawati, 2017).



Gambar 9.9. Struktur kimia alginate
 Sumber : (Pamungkas and Ridlo, 2013)

Karakteristik fisik natrium alginat, yang didefinisikan sebagai tepung atau serat, adalah sebagai berikut: memiliki rasa, hampir tidak berbau, dan berwarna putih sampai kekuningan. (Putriyana *et al.*, 2018)

9.4 Bahan Pelincir (Lubrikan)

Lubrikan ditambahkan pada tahap akhir pencampuran formulasi, dalam jumlah relatif kecil (maksimal 2%) dalam formulasi sediaan dan berperan penting untuk keberhasilan pembuatan sediaan farmasetik padat. Hal ini meningkatkan karakteristik tablet dan proses pembuatan tablet (Octavia, Yuliana and Halim, 2016). Untuk mengurangi gesekan antara tablet dan dinding mesin selama proses pencetakan, bahan lubrikan diperlukan dalam pembuatan sediaan tablet. Lubrikan dapat membantu bahan-bahan terikat kuat selama proses pencetakan dan mencegah penggumpalan satu sama lain. Magnesium stearat, asam stearate, kalium fosfat, dan kalsium fosfat adalah beberapa bahan lubrikan yang digunakan dalam proses cetak langsung

tablet. Kecepatan mesin pencetakan tablet menentukan jumlah pelumasan yang dibutuhkan (Katarina Silalahi, 2013).

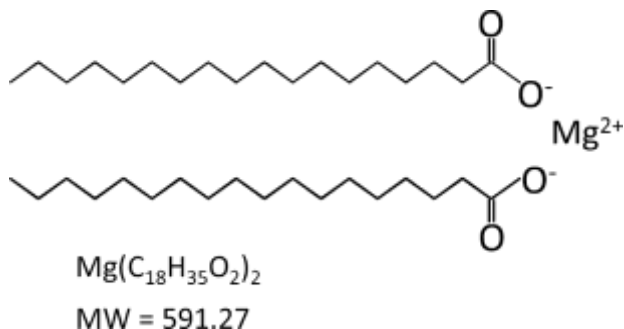
Selain bahan di atas, ada juga bahan yang disebut dengan mikrokristalin selulosa. Dengan formulasi berbahan disintegran dan pelumasan, mikrokristalin selulosa dapat digunakan sebagai filler dan binder pada formulasi tablet dengan konsentrasi 20 hingga 90%. Selain itu, mikrokristalin selulosa memiliki sifat alir yang baik dan indeks kompresibilitas yang rendah, dan memiliki sifat pelumasan yang diperlukan untuk pembuatan tablet. Selain itu, dapat digunakan sebagai disintegrator dengan konsentrasi antara 5 hingga 20%. Mikrokristalin selulosa juga memiliki banyak keuntungan, seperti menjadi inert, mudah digunakan, mudah diperoleh, dan sangat cocok dengan berbagai eksipien (Katarina Silalahi, 2013).

9.5 Antilekat (Anti-adherent)

Antiadherent adalah bahan yang mencegah pelekatan pada punch dan dinding die. Bahan-bahan seperti talk, magnesium stearat, dan pati jagung merupakan bahan antiadherent yang mencegah melekat pada punch dan dinding die (Syofyan, Yanuarto and Octavia, 2015).

1. Magnesium stearate

Magnesium stearat adalah garam magnesium dari asam lemak, asam stearate. Telah banyak digunakan selama beberapa dekade dalam industri makanan sebagai pengemulsi, pengikat dan pengental, serta sebagai anti-aging, pelumas, pelepas, dan agen antibusa. Magnesium stearate terdapat dalam banyak suplemen makanan, kembang gula, permen karet, bumbu dan rempah-rempah, dan bahan kue. Magnesium stearat juga biasa digunakan sebagai bahan tidak aktif dalam produksi tablet, kapsul, dan bubuk farmasi (Syofyan, Yanuarto and Octavia, 2015).



Gambar 9.10. Struktur kimia magnesium stearate
 Sumber : (Hobbs *et al.*, 2017)

2. Talkum

Magnesium silikat hidrat yang disebut talk memiliki rumus kimia $\text{Mg}_3\text{Si}_4\text{O}_{10}(\text{OH})_2$ atau $\text{H}_2\text{Mg}_3(\text{SiO}_3)_4$. Bahasa Arab dari kata "talk", yang berarti putih. Talk bisa putih, abu-abu, coklat, atau tidak berwarna. Kekerasan bahasa Mohs adalah 1, dengan skala 1-10. Meskipun tidak larut dalam air, agak larut dalam asam mineral encer. Talk digunakan secara luas dalam industri seperti kertas, cat, keramik, kosmetik, dan polimer (Nuraeni, Yunilawati and Rahmi, 2016).

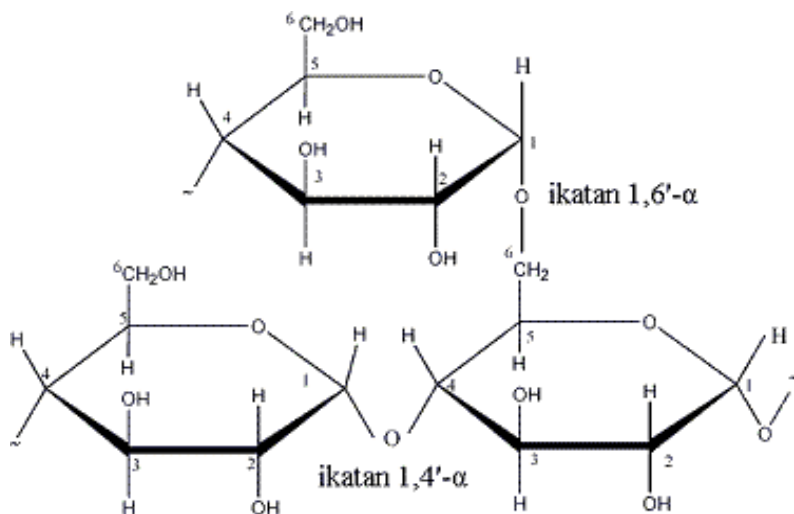
9.6 Bahan Pelicin (Glidant)

Glidant merupakan bahan yang memperbaiki sifat alir dari tablet hampir semua glidant memiliki sifat pelumasan yang buruk. Talk, Cab-O-sil, syloid, pati jagung, Cab-O-sil, syloid, dan aerosol adalah beberapa contohnya. Glidant dapat mengurangi kemungkinan granul pecah atau terpisah karena getaran yang berlebihan (Murni *et al.*, 2013).

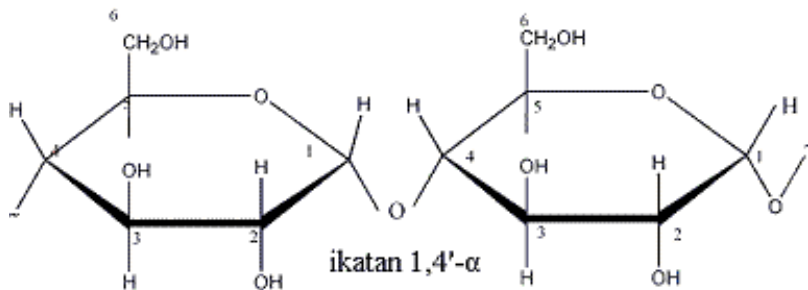
1. Pati jagung

Jagung (*Zea Mays* L), bersama dengan gandum dan padi, adalah salah satu tanaman pangan utama di dunia. Jagung (*Zea Mays* L) adalah tanaman semusim yang termasuk dalam kategori rerumputan atau gramineae. Sekitar 70%

bobot jagung terdiri dari pati.. Gula sederhana, yang terdiri dari 1% hingga 3% dari bobot biji jagung, juga merupakan komponen karbohidrat lainnya, yaitu glukosa, sukrosa, dan fruktosa. Gula sederhana, yang terdiri dari 1% hingga 3% dari bobot biji jagung, serta glukosa, sukrosa, dan fruktosa, merupakan komponen karbohidrat lainnya. Untuk membuat tepung jagung, biji jagung harus diekstrak. Untuk mendapatkan tepung jagung, biji jagung harus diekstrak. Tepung jagung terdiri dari 74 persen karbohidrat, 9 persen protein, 1 persen serat, 1 persen abu, dan 3 persen lemak. Amilosa dan amilopektin adalah dua jenis polimer glukosa yang ditemukan dalam pati (Murni *et al.*, 2013).



a. Amilosa



b. amilopektin

Gambar 9.11. Struktur kimia pati jagung

Sumber : (Murni *et al.*, 2013)

2. Talkum

Talk sering ditambahkan ke komposit untuk meningkatkan sifat kimia dan fisiknya, mengurangi biaya, dan memberikan fitur baru. Magnesium klorida heksahidrat ($\text{MgCl}_{2.6}\text{H}_2\text{O}$) dan natrium metasilikat pentahidrat ($\text{Na}_2\text{SiO}_{3.5}\text{H}_2\text{O}$) adalah contoh bahan yang digunakan untuk sintesis talk (Nuraeni, Yunilawati and Rahmi, 2016).

DAFTAR PUSTAKA

- Adna Ridhani, M. and Aini, N. 2021. 'Potensi Penambahan Berbagai Jenis Gula Terhadap Sifat Sensori Dan Fisikokimia Roti Manis: Review', *Pasundan Food Technology Journal*, 8(3), pp. 61–68. doi: 10.23969/pftj.v8i3.4106.
- Ainurofiq, A. and Azizah, N. 2016. 'Perbandingan Penggunaan Bahan Penghancur Secara Intragranular, Ekstragranular, Dan Kombinasinya', *Journal of Pharmaceutical Science and Clinical Research*, 01(01), pp. 1–9. doi: 10.20961/jpscr.v1i1.682.
- Bambang Mursito, Patrick, Ahmad darmawan, L. S. B. K. 2009. 'Isolasi Senyawa Manitol dan Ergosterol dari Fraksi Isopropanol Jamur Tanduk (*Termitomyces eurrhizus* Berk)', pp. 79–83.
- Gitawuri Ganes, Purwandi and Rosyidi, D. 2014. 'Arabic gum addition on red guava honey drink in terms of pH, viscosity, TPC organoleptic', *Brawijaya University*, pp. 1–8.
- Hadisoewignyo, L. *et al.* 2011. 'Pengaruh Bahan Pengisi pada Tablet Ibuprofen dengan Metode Cetak Langsung', *Majalah Farmasi Indonesia*, 22(4), pp. 279–285. Available at: <https://indonesianjpharm.farmasi.ugm.ac.id>.
- Hadisoewignyo, L. and Fudholi, A. 2013. *Sediaan Solida, Yogyakarta: Pustaka Belajar*.
- Hartesi, B. *et al.* 2022. 'Modifikasi Pati Beras Ketan Putih Sebagai Pengisi Pada Pembuatan Tablet Kempa Langsung', *Majalah Farmasetika*, 8(1), p. 70. doi: 10.24198/mfarmasetika.v8i1.42081.
- Hasna, L. Z. 2020. 'PENGARUH PENAMBAHAN GULA PASIR SUKROSA PADA BUAH AREN (*Arenga pinnata*) TERHADAP KANDUNGAN GIZI MANISAN KOLANG-KALING', *FoodTech: Jurnal Teknologi Pangan*, 3(2), p. 1. doi: 10.26418/jft.v3i2.42701.

- Hobbs, C. A. *et al.* 2017. 'Magnesium stearate, a widely-used food additive, exhibits a lack of in vitro and in vivo genotoxic potential', *Toxicology Reports*, 4(September), pp. 554–559. doi: 10.1016/j.toxrep.2017.10.003.
- Katarina Silalahi, P. H. 2013. 'Review: Aplikasi Mikrokristalin Selulosa Dalam Farmasetik', *Farmaka Suplemen*, 16(1), pp. 1–15.
- Meriatna. 2013. 'Hidrolisa Tepung Sagu Menjadi Maltodekstrin Menggunakan Asam Klorida', *Jurnal Teknologi Kimia Unimal*, 1(2), pp. 38–48. Available at: www.ft.unimal.ac.id/jurnal_teknik_kimia.
- Murni, W. *et al.* 2013. 'Pembuatan Edible Film dari Tepung Jagung (*Zea Mays* L.) dan Kitosan', *Program Studi Teknik Kimia Yogyakarta*, pp. 1–9.
- Nia Yuniarsih, Aprilia Kuswanti, Anita, Zafira Fatiha Nurulhadi, Dida Fahdona Azzahra, Reza Rizky Yuniar, T. P. 1967. 'Literature Review Artikel: Pengaruh Beberapa Jenis Amilum Sebagai Bahan Pengikat Terhadap Disintegrasi Tablet Paracetamol', *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952., 9(Mi), pp. 5–24.
- Nuraeni, C., Yunilawati, R. and Rahmi, D. 2016. 'Sintesis Talk dari Batuan Dolomit dan Kuarsa Lokal Serta Prospeknya untuk Industri Kimia dan Farmasi', *Jurnal Kimia dan Kemasan*, 38(2), p. 69. doi: 10.24817/jkk.v38i2.2700.
- Octavia, M. D., Yuliana and Halim, A. 2016. 'Pengaruh Bahan Pelincir terhadap Sifat-Sifat Tablet Parasetamol Sistem Dispersi Padat dengan PEG 6000', *Jurnal Farmasi Higea*, 1(2), pp. 71–78.
- Pamungkas, T. A. and Ridlo, A. 2013. 'Pengaruh Suhu Ekstraksi Terhadap Kualitas Natrium Alginat Rumpuk Laut Pendahuluan Struktur kimia pada alginat (Winarno , 1990).', *Journal of Marine Research*, 2(3), pp. 78–84.

- Putra, D. J. S. 2019. 'Penggunaan Polivinil Piroolidon (PVP) Sebagai Bahan Pengikat Pada Formulasi Tablet Ekstrak Daun Sirih (Piper betle L.)', *Jurnal Farmasi Udayana*, 8(1), p. 14. doi: 10.24843/jfu.2019.v08.i01.p03.
- Putri, Y. K. and Husni, P. 2018. 'Artikel Tinjauan: Pengaruh Bahan Pengikat Terhadap Fisik Tablet', *Farmaka*, 16(1), pp. 33–39.
- Putriyana, R. S. *et al.* 2018. 'Sintesis Natrium Alginat dari Sargassum sp. Dengan Proses Leaching', *9th Industrial Research Workshop and National Seminar*, 9, pp. 89–93.
- Rahayu, S., Azhari, N. and Ruslinawati, I. 2017. 'Penggunaan Amylum Manihot Sebagai Bahan Penghancur Dalam Formulasi Tablet Ibuprofen Secara Kombinasi Intragranular-Ekstragranular', *Journal of Current Pharmaceutical Sciences*, 1(1), pp. 6–11.
- Surbakti, Setyawan and Arisanti. 2013. 'Perubahan Sifat Fisik Amilum Singkong (Manihot esculenta Crantz) Akibat Fermentasi Menggunakan Lactobacillus Acidophilus', *Jurnal Farmasi Udayana*, 2(2), pp. 7–13.
- Syofyan, S., Yanuarto, T. and Octavia, M. D. 2015. 'Effect of Combination of Magnesium Stearate and Talc as a Lubricant on Dissolution Profile of Ibuprofen Tablets', *Jurnal Sains Farmasi & Klinis*, 1(2), pp. 195–206. Available at: <http://jsfkonline.org/index.php/jsfk/article/view/35>.
- Tazwir, T., Ayudiarti, D. L. and Peranginangin, R. 2014. 'Optimasi Pembuatan Gelatin dari Tulang Ikan Kaci-Kaci (Plectorhynchus chaetodonoides Lac.) Menggunakan Berbagai Konsentrasi Asam dan Waktu Ekstraksi', *Jurnal Pascapanen dan Bioteknologi Kelautan dan Perikanan*, 2(1), p. 35. doi: 10.15578/jpbkp.v2i1.26.

BAB 10

PEMROSESAN PRA-FORMULASI TABLET

Oleh Feronika Evma Rahayu

10.1 Pendahuluan

Praformulasi termasuk dalam studi pendahuluan dalam pengembangan sediaan obat untuk memperoleh suatu sediaan yang aman dan efektif. Studi preformulasi biasanya dilakukan dengan melakukan studi literatur tentang sifat-sifat fisikokimia (fisika dan kimia) suatu sediaan tunggal atau sediaan yang mencampurkan antara zat aktif dan eksepian (zat tambahan). Secara keseluruhan studi praformulasi dilakukan untuk memperoleh informasi yang dapat digunakan oleh formulator dalam mengembangkan bentuk sediaan yang stabil dan memiliki ketersediaan hayati yang dapat mencapai efek terapeutik sehingga sediaan obat dapat dikembangkan menjadi skala industri.

Studi praformulasi dilakukan dalam skala *pilot production* (produksi percobaan) sebelum dilakukan produksi skala besar. Studi praformulasi dilakukan ketika seorang formulator menemukan sebuah obat baru yang memiliki potensi untuk dikembangkan menjadi produk obat yang memiliki kebermanfaatan dalam pengobatan. Studi praformulasi biasanya juga dilakukan setelah melakukan penapisan biologis untuk melakukan pengembangan dan penelitian efek terapeutik dalam uji coba klinis.

Dalam studi praformulasi harus menghindari ketidakcocokan antara bahan-bahan yang dapat yang dapat mengakibatkan produksi tidak aman dan memuaskan.

Ketidakcocokan bisa berupa sifat fisik atau kimia dan terapeutik. Praformulasi pada sediaan tablet dilakukan dengan melakukan pencampuran sederhana menggunakan mortar dan stamper atau juga menggunakan *ball mill*. Metode pembuatan sediaan tablet dipilih untuk obat-obat yang memiliki masalah terkait stabilitas obat dalam larutan.

10.2 Tujuan Studi Praformulasi

Studi praformulasi dilakukan sebagai langkah awal dalam pengembangan sediaan farmasi, antara lain sebagai berikut :

1. Mengembangkan sediaan farmasi yang bersifat stabil, efektif, dan aman.
2. Memahami gambaran fisik zat aktif sebelum melakukan pengembangan sediaan tablet.
3. Sebagai langkah awal dalam pengembangan sediaan yang rasional dari zat aktif sebelum pemilihan bentuk sediaan.

Tujuan praformulasi dilakukan untuk mencapai target antara lain sebagai berikut :

1. Praformulasi penemuan obat baru
2. Menetapkan parameter fisikokimia dari senyawa kimia baru
3. Menetapkan karakteristik fisik
4. Menetapkan profil tingkat kinetik
5. Menentukan kompatibilitas antara zat aktif dengan eksipien
6. Memilih bentuk sediaan tepat dari zat aktif

10.3 Organoleptik

Karakteristik fisik dilakukan dengan menggambarkan segala aspek dari suatu zat yang dapat diukur atau dipersepsikan tanpa merubah identitas. Dalam studi praformulasi uji karakteristik fisik. Organoleptik adalah suatu studi yang berfokus

dalam mengidentifikasi suatu senyawa menggunakan indra atau sensori sebagai alat utama dalam pengukuran suatu produk dalam rangka menjamin mutu sediaan. Uji organoleptik terdiri dari pengamatan warna, aroma, dan rasa pada suatu zat aktif atau ekspien. Pengujian organoleptik dilakukan untuk melakukan pengawasan mutu terhadap bahan aktif, zat tambahan, produk guna pengembangan sediaan tablet. Pengujian organoleptik memiliki peranan penting dalam pengembangan produk dengan meminimalkan resiko dalam pengambilan keputusan. Evaluasi organoleptik akan membantu mendeskripsikan suatu produk, untuk mengawasi adanya perubahan yang dikehendaki atau tidak dikehendaki dalam produk atau bahan-bahan formulasi, mengidentifikasi area untuk pengembangan, menentukan apakah telah diperoleh optimasi, mengevaluasi produk pesaing, mengamati perubahan yang terjadi selama proses atau penyimpanan, dan memberikan data untuk kepentingan proses regulasi.

Tabel 10.1. Tabel daftar Organoleptik

Warna	Rasa	Aroma	Bentuk
Putih	Asam	Sedikit beraroma cuka	Hablur
Hampir putih	Asin	Aroma khas	Berserat
Putih kekuningan	Pahit	Aroma menusuk	Granul
Kuning pucat	Manis	Aroma aromatik	Serbuk halus
Kuning kecoklatan	Membakar	Aroma lemah	Partikel seperti pasir
Agak	Rasa dingin	Aroma	Serbuk ruah

Warna	Rasa	Aroma	Bentuk
kecoklatan		seperti sulfida	(voluminous)
Krem	Rasa pedas	Praktis tidak beraroma	Higroskopis
Krem keabu-abuan	Tidak berasa	Tidak beraroma	Serbuk amorf
Merah tua	Sedikit pahit	Aroma amin ringan	Serpihan
Merah muda	Sangat pahit	Aroma tidak enak seperti merkaptan	Bentuk jarum
Merah jingga	Aroma minyak permen	Aroma asam klorida lemah	
Merah			
Cokelat			

Sumber: Farmakope Indonesia Ed IV

10.4 Analisis Sifat Fisikomekanik

Studi sifat fisikokimia biasanya berhubungan dengan analisis yang dilakukan pada karakter fisik seperti ukuran partikel, luas permukaan, higroskopisitas, sifat alir, karakteristik pengempaan, dan bobot jenis.

10.4.1 Ukuran Partikel

Sifat fisika dan kimia dari zat aktif dipengaruhi oleh distribusi ukuran dan bentuk partikel yang nantinya akan mempengaruhi bioavailabilitas atau ketersediaan hayati. Ukuran partikel juga berperan penting dalam formulasi sediaan tablet karena perbedaan ukuran yang terlalu besar akan menyebabkan zat aktif dan eksipien tidak tercampurkan. Ukuran partikel juga

akan berpengaruh terhadap stabilitas dimana bahan halus agak lebih terbuka terhadap paparan oksigen atmosfer, panas, cahaya, kelembaban, dan interaksi eksipien. Pengecilan ukuran partikel dapat dilakukan dengan melakukan penggilingan yang akan membantu peningkatan sifat alir, bahan sukar larut air, dan laju disolusi.

Analisis ukuran partikel dapat dilakukan menggunakan mikroskop optik. Metode ini dilakukan dengan mengencerkan sediaan solid kemudian diletakkan pada kaca objek atau sel mistar (*ruled cell*) dan ditempatkan pada panggung mekanik mikroskop. Pada kanta mata (*eye piece*) mikroskop dipasang suatu mikrometer untuk mengukur ukuran partikel. Selain mikroskop optik juga bisa digunakan mikroskop optilab. Metode ini dilakukan dengan menghubungkan mikroskop dengan perangkat digital optilab dan laptop. Pemeriksaan ukuran partikel dilakukan dengan mengencerkan sediaan solid kemudian diletakkan pada panggung mekanik kemudian foto hasil pengamatan oleh optilab. Hasil foto kemudian dimasukkan kedalam software seperti imageraster dan dilakukan pengukuran.

10.4.1 Bentuk Partikel

Bentuk partikel pada sediaan solid akan mempengaruhi sifat aliran dan sifat permukaan. Makin asimetrik suatu partikel, makin besar luas permukaan volume per unit. Ukuran partikel dikarakterisasi berdasarkan diameternya.

10.4.2 Luas Permukaan Partikel

Dalam praformulasi karakteristik serbuk digunakan untuk melakukan studi adsorpsi permukaan dan laju disolusi. Karakteristik tersebut berupa luas permukaan, bobot, dan volume unit. Semakin asimetrik partikel maka rasio melewati nilai minimum 6. Luas permukaan atau volume partikel bulat dapat dilakukan menggunakan persamaan berikut :

$$Luas\ Permukaan = \pi d^2$$

$$Volume = \frac{\pi d^3}{6}$$

d = diameter partikel bulat

Dalam praformulasi apabila formulator menginginkan bentuk permukaan bulat maka harus dilakukan karakteristik partikel melalui faktor koreksi menggunakan persamaan :

$$Luas\ Permukaan = \alpha_s d_p^2 = \pi d^2$$

α_s = faktor luas permukaan

d_s = diameter setara permukaan

Bentuk luas permukaan dan volume termasuk dalam faktor yang mempengaruhi rasio satu diameter dengan diameter lain sehingga untuk partikel berbentuk bulat dapat ditentukan menggunakan persamaan :

$$\alpha_s = \frac{\pi d_s^2}{d\rho^2} = 3,142$$

$$\alpha_v = \frac{\pi d_v^3}{6d\rho^3} = 0,524$$

Jika partikel yang dikarakterisasi memiliki bentuk bulat maka :

$$\frac{\alpha_s}{\alpha_v} = 6$$

Pada partikel asimetrik yang dimensi karakteristiknya belum ditetapkan maka dapat digunakan persamaan :

$$S_v = \frac{Luas\ permukaan\ partikel}{Volume\ partikel} = \frac{n\alpha_s d^2}{n\alpha_v d^3} = \frac{\alpha_s}{\alpha_v d}$$

$$\frac{\alpha_s}{\alpha_v} = 6$$

$$S_v = \frac{6}{d}$$

$$S_v = \frac{\pi d^2}{\pi d^3}$$

n = jumlah partikel

Luas permukaan per bobot unit digunakan persamaan :

$$S_w = \frac{S_v}{\rho}$$

$$S_v = \frac{S_w}{Volume\ partikel}$$

$S_w = S_v \times Volume\ partikel$

$$Volume\ partikel = \frac{Bobot}{Bobot\ jenis\ (\rho)}$$

$$S_w = S_v \times \frac{Bobot}{\rho} \quad (bobot = 1\ g)$$

$$S_w = \frac{S_v}{\rho}$$

p = bobot jenis benar partikel

$$S_w = \frac{\alpha_s}{\alpha_v d_{vs} \rho}$$

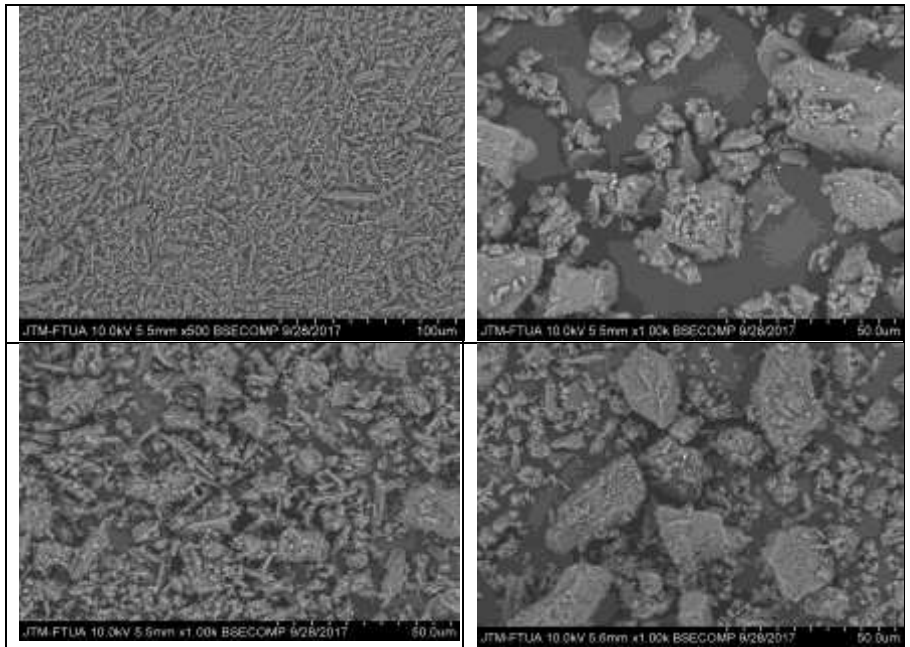
$$Sw = \frac{6}{\rho d_{vs}}$$

Karena

$$\frac{\alpha_s}{\alpha_v} = 6,0 \text{ untuk partikel bulat}$$

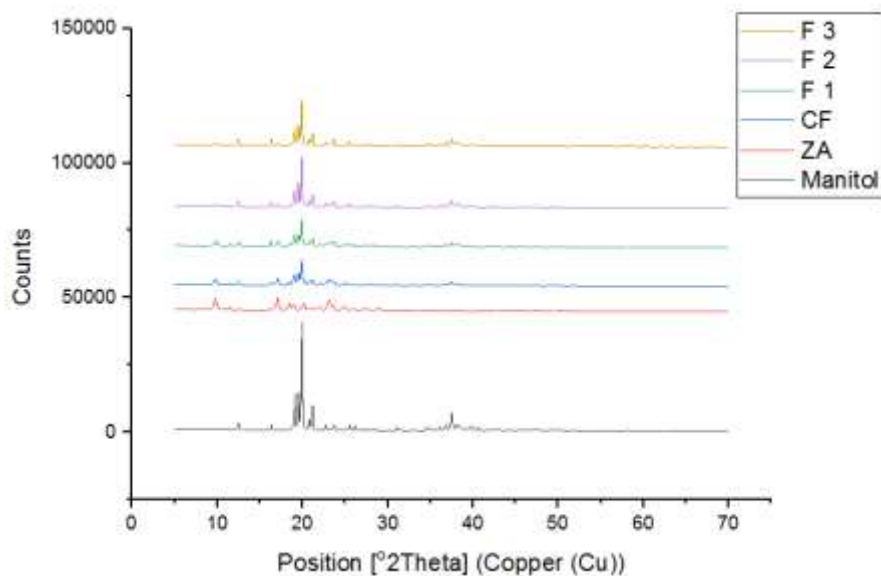
10.5 Sifat Kristal

Kristal dalam praformulasi dilakukan untuk menentukan pembentukan sediaan solid bentuk kristal yang berbeda disebut polimorf. Bentuk polimorf akan mempengaruhi sifat fisik seperti kelarutan, disolusi, bobot jenis nyata, bentuk kristal, perilaku pemadatan, sifat aliran, dan stabilitas keadaan solid. Stabilitas akan mempengaruhi ketersediaan hayati. Kristal memiliki sifat polimorfisa yang mengatur ruang kisi-kisi. Kristal solid memiliki mekanisme kerja menjerat molekul pelarut dalam suatu posisi kisi-kisi tertentu dan dalam stokiometri akan menghasilkan solvat atau pseudopolimorf. Kristalisasi dilakukan dengan pengkondisian seperti sifat pelarut, suhu, kecepatan pendinginan, dan berbagai faktor lainnya. Polimorfisa memiliki dua tipe yaitu polimorf monotropik dan enantiotropik. Polimorf monotropik yaitu polimorfisa yang hanya memiliki satu bentuk zat aktif yang stabil (terlepas dari suhu dan tekanan) dan berbentuk metastabil yaitu akan kembali ke bentuk stabil dengan berjalannya waktu atau transisi yang hanya bisa terjadi satu arah. Polimorf enantiotropik memiliki sifat reversibel dari satu bentuk ke bentuk lain. Selain polimorfisa kristal juga memiliki sifat amorf.

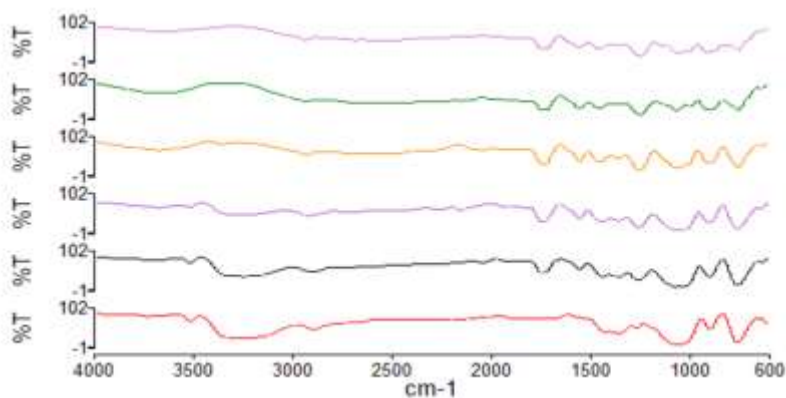


Gambar 10.1. Morfologi Kristal
(Rahayu *et al*, 2023)

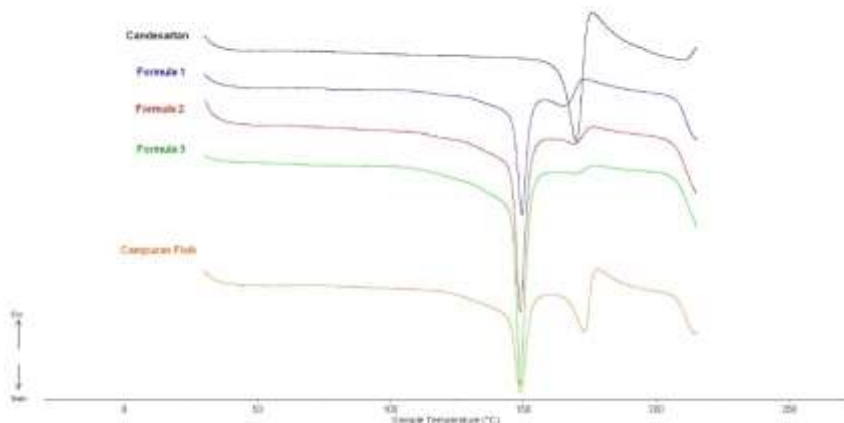
Amorf merupakan suatu kondisi dimana zat terlarut (solut) mengendap sehingga molekul-molekul dalam memiliki susunan yang tidak teratur. Pembentukan amorf juga dipengaruhi oleh mendinginan kejut (*shock*), perubahan mendadak dalam komposisi pelarut kristalisasi atau liofilisasi. Dalam analisis derajat kristalinitas dapat dilakukan menggunakan instrumen seperti Difraksi Sinar-X (XRD), *Fourier Transform Infra Red* (FT-IR), dan *Calorimetry Scanning Differential* (DSC).



Gambar 10.2. Difraktogram XRD
(Rahayu *et al*, 2023)



Gambar 10.3. Spektrum FT-IR
(Rahayu *et al*, 2023)



Gambar 10.4. Termogram DSC
(Rahayu *et al*, 2023)

Pseudopolimorfisa merupakan sifat kristal yang berbeda dari sampel nonsolvat. Pseudopolimorfisa menyebabkan masuknya molekul pelarut dalam kristal, menghasilkan solvat (terutama jika air yang masuk berupa hidrat). Bentuk solvat akan mempengaruhi konsentrasi obat dalam darah. Sedangkan anhidrat akan menghasilkan konsentrasi paling tinggi.

Crystal habit merupakan bagian bentuk terluar yang terbentuk karena adanya interaksi struktur dalam kristal dengan lingkungan tempat terbentuk. *Crystal habit* memiliki tujuh sistem seperti kubik, ortorombik, monoklinik, triklinik, trigonal, dan heksagonal. *Crystal habit* akan mempengaruhi laju disolusi, aliran serbuk, dan ketertampakan yang akan mempengaruhi proses praformulasi.

10.6 Karakteristik Fisikokimia

Kelarutan adalah bagian dari sifat fisik kimia baik dalam air maupun minyak. Obat harus memiliki kelarutan yang baik pada pH fisiologis 1-8 untuk mencapai efek terapeutik. Untuk mencapai

sirkulasi sistemik obat harus larut didalam cairan tubuh. Koefisien partisi sebagai sifat fisikokimia akan berhubungan dengan proses absorpsi yang akan merefleksikan kelarutan relatif dalam air dan lemak suatu zat dan sifat ionisasi.

10.6.1 Konstanta Ionisasi (pKa)

Pada dasarnya obat terdiri dari asam lemah atau basah lemah sehingga kelarutan obat akan bergantung pada pH menjadi bentuk terionisasi dan tak terionisasi. Bentuk obat tidak terionisasi bersifat lebih mudah larut dalam lipid sehingga mudah diabsorpsi. Absorpsi obat berhubungan dengan fraksi obat. Faktor-faktor penting dalam absorpsi dikenal sebagai teori partisi yaitu hubungan antara pH tempat absorpsi, konstanta ionisasi, dan kelarutan dalam lipid. Untuk menentukan konsentrasi bentuk terionisasi dan tak terionisasi dapat menggunakan persamaan Henderson-Hasselbalch :

$$pH = pKa + \log + \frac{\text{bentuk tak terionisasi}}{\text{bentuk terionisasi}} \text{ untuk asam lemah}$$

$$pH = pKa + \log + \frac{\text{bentuk terionisasi}}{\text{bentuk tak terionisasi}} \text{ untuk basa lemah}$$

10.6.2 Koefisien Partisi

Koefisien partisi dilakukan untuk menyatakan kemampuan suatu zat untuk berpartisi diantara lipid dan air. Rasio konsentrasi senyawa tak terion pada keseimbangan antara fase organik dan berair dinyatakan sebagai molekul netral menggunakan persamaan :

$$\log P = \frac{\text{senyawa tak terion fase minyak}}{\text{senyawa tak terion fase air}}$$

Atau

$$KP = \frac{\text{konsentrasi obat pada fase organik}}{\text{konsentrasi obat pada fase air}}$$

Kelarutan senyawa dalam lipid ditentukan dengan harga KP. KP dikaitkan dengan ukuran distribusi senyawa dari berbagai pelarut organik, ketidaklarutan dalam air, dan pelarut lipid yang digunakan sebagai salah satu cara memprediksi absorpsi pasif dalam menembus membran lipid.

1. Disolusi

Disolusi bagian dari proses terlarutnya sediaan solid pada pelarut atau proses suatu sediaan solid melarut. Laju disolusi adalah jumlah zat aktif yang terlarut per satuan waktu di bawah kondisi yang dibakukan dari antarmuka cairan atau solid, suhu, dan komposisi pelarut. Dalam proses disolusi dianggap spesifik reaksi heterogen apabila hasil pemindahan massa sebagai pengaruh jaringan bersih antara molekul terlarut yang lepas dan mengendap pada permukaan solid. Untuk menguraikan transpor zat aktif dalam keadaan tunak dapat digunakan Hukum Fick pertama :

$$J = -D \frac{dc}{dx}$$

J = arus difusi

D = koefisien difusi

dc/dx = gradien konsentrasi

$$\frac{V}{S} \frac{dc}{dt} = -D \frac{(C_{sol} - C_{sat})}{h}$$

$$V \frac{dc}{dt} = \frac{dm}{dt} = DS \frac{(C_{sol} - C_{sat})}{h} kS (C_{sat} - C_{sol})$$

k = konstanta laju disolusi

Pada tahun 1897 Noyes dan Whitney melakukan pengembangan mengenai laju disolusi yang dikenal sebagai Hukum difusi Fick kedua yang menyatakan persamaan :

$$\frac{dc}{dt} = K (C_s - C_t)$$

dc/dt = konstanta laju disolusi

K = konstanta disolusi (proporsionalitas)

C_s = konsentrasi keseimbangan zat aktif suatu konstanta, konsentrasi jenuh atau kelarutan maksimum

C_t = konsentrasi pada waktu t

10.7 Parameter yang Mempengaruhi Absorpsi

Sediaan solid biasanya diberikan secara oral sehingga secara teknis akan mengalami dua proses utama yaitu proses disolusi yang diikuti transportasi zat terdisolusi melintasi membran ke dalam sirkulasi sistemik. Laju disolusi pada zat yang relatif tidak larut termasuk dalam tahap penentuan kecepatan dalam proses absorpsi secara keseluruhan. Sedangkan zat yang relatif larut akan mempengaruhi kecepatan permeasi melintasi membran biologis yang akan menentukan kecepatan dalam proses absorpsi. Kecepatan permeasi dipengaruhi oleh ukuran partikel, kelarutan relatif dalam air, kelarutan dalam lemak, muatan ionik molekul terlarut. Keterbatasan disolusi dan permeasi dapat dilakukan dengan memodifikasi molekular. Studi permeabilitas dalam proses praformulasi akan membantu menyeleksi zat aktif yang memiliki potensi absorpsi.

10.8 Stabilitas

Suatu sediaan dikatakan stabil apabila suatu obat tidak mengalami perubahan sesuai dengan ketentuan yang telah ditetapkan. Biasanya sediaan dikarakterisasi secara fisika, kimia, terapeutik, mikrobiologis, dan toksikologi. Stabilitas fisika biasanya diamati dengan ada atau tidaknya pembentukan kristal pada sediaan farmasi dan kehilangan pada zat yang mudah menguap. Pembentukan kristal biasanya terjadi akibat adanya fenomena

polimorfisme (kloramfenikol perubahan bentuk amorf menjadi kristal).

Stabilitas kimia biasanya berhubungan dengan suhu, kelembaban, paparan sinar atau cahaya, udara, dan perubahan pH. Suhu dan kelembaban tinggi menyebabkan terjadinya reaksi hidrolisis yang mengakibatkan struktur senyawa berubah yang menyebabkan efektivitas obat akan berkurang dan memiliki resiko toksik. Paparan cahaya dan udara akan menyebabkan senyawa obat mengalami oksidasi atau hidrolisis. Sedangkan perubahan pH akan menyebabkan pengendapan sediaan farmasi.

Stabilitas secara mikrobiologi berkaitan erat dengan suhu dan kelembaban. Sumber kontaminasi terdiri dari air, udara, bahan baku, wadah, personil, instrumen, dan peralatan yang digunakan.

10.8.1 Stabilitas Kompaktibilitas

Pada proses formulasi tablet dilakukan dengan mencampurkan beberapa komponen sehingga menjadi satu kesatuan yang kompaktilitas dan menjadi suatu sediaan yang solid. Ketermampatan akan mempengaruhi pengurangan volume dibawah tekanan sedangkan kompaktilitas kemampuan bahan serbuk yang dikempa menjadi suatu tablet dengan kekuatan regang tertentu. Dalam praformulasi untuk memperoleh data ketermampatan dan kompaktilitas dapat menggunakan tekanan hidraulika yang dapat dikarakterisasi dengan meneliti gaya regang, kekerasan lekukan solid. Gaya regang dan kekerasan lekukan digunakan untuk menetapkan tiga parameter yang tidak berdimensi yaitu indeks tegangan, indeks ikatan, dan indeks remuk rapuh hal ini bertujuan untuk mengkarakterisasi daya guna pentabletan komponen tunggal dan campuran. Kompaktibel pada sediaan tablet dapat dilihat apabila serbuk yang membentuk solid apabila diletakkan dibawah tekanan menunjukkan kecenderungan kaping (*Capping*) atau sumbing. Kekerasan dalam praformulasi dapat dijadikan sebagai pertahanan suatu solid terhadap perubahan bentuk dan terutama dikaitkan dengan plastisitasnya.

Ketermampatan dalam uji praformulasi dilakukan untuk mengetahui sifat serbuk yang elastis, plastis, atau rapuh. Platis merupakan salah satu karakter yang dibutuhkan untuk formulasi sediaan tablet yang baik selain plastis suatu serbuk juga harus memiliki aliran remuk rapuh. Dalam formulasi sediaan tablet ketika praformulasi dapat dilakukan dengan mencampurkan zat aktif yang memiliki sifat plastis harus ditambahkan dengan eksipien yang memiliki sifat remuk rapuh sedangkan untuk zat aktif yang memiliki sifat remuk rapuh maka untuk eksipien dipilih yang bersifat plastis. Hal ini bertujuan untuk mendapatkan sediaan tablet yang baik sebagai catatan metode ini hanya bisa digunakan untuk obat-obat dalam dosis tinggi dengan metoda kempa langsung.

DAFTAR PUSTAKA

- Marriott, J. F., Wilson, K. A., Langley, C. A., & Belcher, D. 2010. Pharmaceutical Compounding and Dispensing. Noida : Pharmaceutical Press.
- Niazi, S. K. 2009. Handbook Pharmaceutical Manufacturing Formulations Second Edition. New York : Informa Healthcare USA Inc.
- Noviani, L., & Arrang, L. N. 2021. Stabilitas dan Beyond Use Date Sediaan Farmasi. Jakarta : Universitas Atma Jaya.
- Rahayu, F. E., Silvyana, A. E., Wartti, L., Umar, S., & Rosaini, H. 2023. Solid Dispersion System Candesartan-cilexetil Mannitol Co-grinding Method.
- Safitri, A., Roosdiana, A., Prasetyawan, S., Srihardyastutie, A., Sutrisno, Putri, A. S., & Octavianty, T. D. 2021. Teknologi Mikroenkapsulasi Untuk Bahan Alam. Malang : Media Sutra Atiga.
- Siregar, C. J. P., & Wikarsa, S. 2019. Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis. Jakarta : EGC.
- Syamsuni, H. A. 2006. Ilmu Resep. Jakarta : EGC.
- Syukri, Yandi. 2018. Teknologi Sediaan Obat Dalam Bentuk Solid. Yogyakarta : Universitas Islam Indonesia.

BAB 11

EVALUASI SEDIAAN TABLET

Oleh Sri Rahayu

11.1 Pendahuluan

Evaluasi pada tablet meliputi evaluasi sifat kimia, fisika dan ketersediaan hayati tablet. Tablet yang dibuat dievaluasi untuk memastikan memenuhi persyaratan. Untuk tablet, persyaratan mekanik seperti kekerasan dan kerapuhan termasuk; ketepatan dosis, yang mencakup keseragaman bobot, keragaman zat aktif yang terkandung di dalam tablet; serta waktu hancur dan disolusi (Syukri, 2018)

11.2 Penampilan secara umum

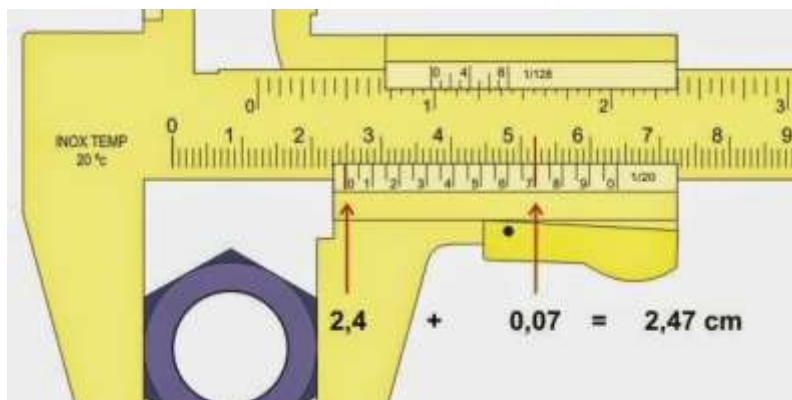
Penampilan tablet sangat penting untuk menarik perhatian pasien. Ukuran, bentuk, tekstur permukaan, warna, bau dan rasa adalah semua aspek yang terkait penampilan ini. Pengenalan tablet awal yang mudah adalah dengan pemeriksaan organoleptis. penampilan umum tablet dan pemeriksaan identitasnya secara visual (Lachman et al., 1994). Warna produk harus seragam pada tablet. Warna yang tidak seragam tidak hanya dapat menghilangkan nilai estetika, tetapi juga dapat menimbulkan ketidakpercayaan pelanggan terhadap isi produk dan kualitas yang buruk (Khaidir et al., 2015)

11.3 Diameter dan tebal tablet

Selama proses produksi, ketebalan tablet harus dipantau. Ketebalan tablet dipengaruhi oleh distribusi ukuran partikel tekanan kompresi, dan pengisian ke dalam lobang cetakan (die). Dalam banyak hal, perbedaan ketebalan dapat menyebabkan

beberapa masalah berikut seperti masalah dengan penerimaan konsumen, masalah dengan pengemasan, masalah dengan perbedaan bobot; dan masalah dengan keseragaman kandungan zat aktif.

Berikut adalah alat untuk mengukur diameter dan tebal tablet



Gambar 11.1. Jangka Sorong
(Sumber : (Murtini & Elisa, 2018))

11.3 Uji kekerasan tablet

Uji kekerasan pada tablet dilakukan (Murtini & Elisa, 2018) untuk memastikan bahwa tablet tidak rapuh ataupun terlalu keras. Ketebalan, bobot, dan waktu hancur tablet berkorelasi erat dengan kekerasan. *Hardness tester* digunakan untuk menguji kekerasan tablet (Syamsuni, 2006). Tablet biasanya dianggap baik dengan kekerasan antara 4 dan 8 kg. Kekerasan tablet lebih kecil dari 4 kg masih diperbolehkan asalkan kerapuhan tidak lebih dari persyaratan, dan apabila kekerasan tablet melebihi 10 kg dapat diterima asalkan waktu hancur dan uji disolusi memenuhi ketentuan yang dipersyaratkan (Banne et al., 2012).

Selama kegiatan produksi, pengemasan, distribusi, dan tablet sampai ke tangan pasien (dispensing), kekerasan yang

dimiliki tablet harus cukup untuk menahan guncangan mekanik. Mudahnya tablet pecah atau menjadi serbuk kembali adalah tanda kerapuhan. Semakin tinggi gaya atau tekanan kompresi pada mesin cetak tablet dapat meningkatkan ketahanan atau kekerasan tablet. Tablet yang terlalu keras dapat meningkatkan waktu hancurnya, yaitu memperpanjang waktu hancurnya (Syukri, 2018). Ketebalan, bobot, dan waktu hancur tablet berkorelasi erat dengan kekerasan. Hardness tester digunakan untuk menguji kekerasan tablet (Syamsuni, 2006).



Gambar 11.2. Hardness tester
(Sumber : (Murtini & Elisa, 2018))

Uji kekerasan tablet dilakukan pada dua puluh tablet yang diambil sampelnya secara acak setelah alat dihidupkan dan dipasang dipasang pada tempatnya.

Satuan kekerasan adalah kg/cm^2 , dan ditentukan kekerasan rata-rata serta deviasi standar. Persyaratannya 7 hingga 10 kg/cm^2 , sedangkan untuk tablet kecil 4 kg/cm^2 . Satuan kekerasan adalah kg/cm^2 , dan ditentukan kekerasan rata – rata serta deviasi standar. Persyaratannya 7 hingga 10 kg/cm^2 sedangkan tablet kecil membutuhkan 4 kg/cm^2 . Standar kekerasan tablet Erweka adalah $4\text{-}8 \text{ kg/cm}^2$. Data yang dikumpulkan harus sesuai dengan salah satu angkanya, misalnya 7. Keuntungan pengujian ini adalah mengurangi kerusakan fisik selama pengangkutan dan penyimpanan (Syukri, 2018)

Uji Kerapuhan Tablet

Kerapuhan tablet adalah ukuran yang menunjukkan kekuatan permukaan tablet terhadap berbagai jenis tekanan yang dapat menyebabkan retakan atau pecah pada permukaannya. Semakin banyak kerapuhan yang diperoleh, semakin banyak massa tablet yang hilang. Kerapuhan tinggi berpengaruh pada konsentrasi atau kadar zat aktif tablet (Khaidir et al., 2015). Kerapuhan adalah persentase hilangnya berat tablet setelah diguncang. Kerapuhan tablet ditentukan utamanya pada saat tablet akan dilapisi. Sebagaimana ditunjukkan pada gambar 11.3 di bawah ini, uji kerapuhan dilakukan dengan 20 tablet menggunakan alat friability tester (Syukri, 2018).



Gambar 11.3. Friability tester
(Sumber : (Murtini & Elisa, 2018))

Untuk menguji kerapuhan, dua puluh tablet ditimbang bobotnya (a). Masukkan ke dalam alat dan diputar 100 kali. Setelah itu, tablet ditimbang lagi (b). Persen kerapuhan tablet ditunjukkan dengan :

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

F = persen kerapuhan tablet

a = bobot total tablet awal

b = bobot total tablet akhir

Tablet memenuhi syarat jika nilai F kurang dari 0,8%. Sedangkan persyaratan Roche's Friabilator kurang dari 1%(Syukri, 2018).

11.5 Keseragaman Sediaan

Menurut Farmakope Indonesia Edisi VI, tujuan dari keragaman sediaan untuk memastikan konsistensi satuan sediaan. Satuan sediaan merupakan sediaan yang mengandung dosis tunggal atau sebagian dari dosis zat aktif pada masing-masing satuan. Setiap betas harus mengandung zat aktif dalam jumlah yang sedekat mungkin dengan jumlah yang ditunjukkan pada label. Sediaan suspensi, emulsi, atau gel yang dikemas dalam wadah satuan dosis dan dioleskan pada kulit secara eksternal, tidak perlu perlu persyaratan keseragaman sediaan.

Keseragaman sediaan adalah tingkat keseragaman jumlah zat aktif dalam satuan sediaan. Salah satu dari dua pendekatan, yaitu keragaman bobot atau keseragaman kandungan, digunakan untuk menentukan keragaman sediaan, seperti yang ditetapkan Farmakope Indonesia Edisi VI.

Menurut Farmakope Indonesia Edisi VI, tujuan keragaman sediaan adalah untuk menjamin konsistensi satuan dosis. Sediaan yang mengandung satu dosis atau Sebagian dosis bahan aktif dalam setiap satuannya disebut satuan dosis. Setiap unit batch harus mengandung bahan aktif dalam jumlah yang mendekati jumlah yang tertera pada label. Sediaan suspensi, emulsi atau gel yang dikemas dalam wadah

dosis tunggal dan dioleskan secara eksternal pada kulit tidak memerlukan persyaratan keseragaman sediaan. Keseragaman sediaan adalah derajat keseragaman jumlah bahan aktif dalam suatu satuan sediaan. Untuk menentukan keragaman sediaan digunakan salah satu dari dua pendekatan yaitu keragaman bobot atau keseragaman kandungan.

Uji keseragaman kandungan mengukur kadar masing – masing bahan aktif dalam satuan sediaan apakah dalam batas yang ditentukan. Uji keseragaman kandungan harus dilakukan untuk semua jenis sediaan yang tidak memenuhi persyaratan uji keragaman bobot. Selama simpangan baku relative (SBR) kandungan bahan aktif dalam sediaan tidak lebih dari 2%, industri dapat memenuhi persyaratan ini dengan melakukan uji keragaman bobot jika diperlukan.

SBR ditetapkan berdasarkan pada data pengembangan produk dan validasi proses industry. Kadar SBR adalah simpangan baku relative isi per unit sediaan (b/b atau b/v) yang menentukan isi per unit sediaan dibagi beratnya. Saat menguji keragaman bobot sediaan, keseragaman kandungan harus dipastikan (Syukri, 2018).

11.5.1 Keseragaman Kandungan

Tidak kurang dari 30 satuan diambil dan kadar ditetapkan menggunakan teknik analisis yang sesuai. Nilai penerimaan dihitung menggunakan metode yang ditetapkan oleh Farmakope Indonesia Edisi VI.

11.5.2 Keragaman Bobot

Tentukan konsentrasi zat aktif dalam sampel dari batch yang mewakili dengan metode analisis yang tepat. Jika konsentrasi (berat bahan aktif per satuan berat sediaan) homogen, disebut hasil A dan dinyatakan sebagai persentase dari jumlah yang tertera pada label. Timbang dengan hati-hati sepuluh tablet per unit dan ambil setidaknya 30 unit dosis.

Hitung jumlah bahan aktif dalam setiap tablet sebagai persentase dari jumlah yang tertera pada label. Selanjutnya, hitung nilai penerimaan, sebagaimana ditetapkan oleh Farmakope Indonesia Edisi VI.

Keseragaman bobot adalah salah satu cara untuk menilai seberapa baik produk tablet yang dibuat dan apakah bobot tablet yang dicetak tersebut seragam. Keseragaman bobot tablet dapat mempengaruhi keseragaman kandungan zat aktif, yang berdampak pada efek terapi. Pemeriksaan rutin bobot tablet selama proses produksi tablet untuk memastikan bobot yang diinginkan tercapai (Khaidir *et al.*, 2015).

11.6 Uji waktu hancur (Disintegrasi)

Waktu hancur (disintegrasi) adalah waktu yang diperlukan tablet untuk pecah seluruhnya dan dapat melewati ayakan mesh pada keranjang untuk pecah menjadi partikel kecil atau granul. Memasukkan satu tablet ke dalam enam tabung pada alat waktu hancur digunakan untuk menguji waktu hancur. Selanjutnya, gerakan alat uji waktu hancur diatur.

Waktu hancur dihitung setelah semua partikel yang melewati ayakan mesh pada keranjang telah hancur seluruhnya. Jika satu atau dua tablet tidak hancur sempurna, maka ulangi dengan dua belas tablet lainnya sesuai Farmakope Indonesia Edisi V. Sebanyak 18 tablet diuji, maka 16 tablet harus hancur sempurna. Jika waktu yang diperlukan untuk menghancurkan tablet adalah sepuluh menit, maka waktu hancurnya dicatat sepuluh menit.

Uji waktu hancur dilakukan secara *in vitro*, yaitu dilakukan di luar tubuh dengan menyesuaikan kondisi saluran pencernaan. Menurut standar USP, komponen berikut diperlukan untuk uji waktu hancur: a) Satu set keranjang, b) Pengoperasian alat naik turun, c) Cairan uji waktu dengan

suhu $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$ atau cairan yang tampak seperti cairan lambung, cairan yang terlihat seperti cairan usus dan larutan buffer khusus serta d) waktu yang diperlukan tablet untuk hancur.

Faktor-faktor berikut yang berpengaruh terhadap waktu hancur tablet: bahan penghancur yang ditambahkan (disintegrasi) metode pembuatan seperti kempa langsung atau granulasi basah, kompresi tablet dan kekerasan tablet

Gambar di bawah ini menunjukkan bagaimana enam tablet diuji waktu hancur menggunakan disintegration tester.



Gambar 11.4. Alat Uji Waktu Hancur

Menurut Farmakope Indonesia, waktu hancur tidak lebih dari lima belas menit untuk tablet tidak bersalut dan enam puluh menit untuk tablet salut gula atau selaput. Adapun ketentuan untuk masing – masing jenis tablet yaitu :

11.6.1 Tablet tidak bersalut

Satu tablet dimasukkan ke masing-masing enam tabung dalam keranjang; jika dinyatakan, masukkan satu cakram ke masing-masing tabung. Gunakan air pada suhu $37 \pm 2^{\circ}\text{C}$, kecuali disebutkan dalam masing-masing monografi. Saat batas waktu telah ditetapkan dalam monografi, dan angkat keranjang, amati setiap tablet. Semua tablet harus hancur secara sempurna. Jika satu atau dua tablet tidak hancur sepenuhnya, ulangi tes dengan dua belas tablet lainnya. Seharusnya 16 dari 18 tablet yang diuji hancur sepenuhnya.

Pengujian pada tablet bersalut bukan enterik dengan cara yang ditunjukkan pada tablet tidak bersalut. Lihat batas waktu yang ditentukan dalam masing-masing monografi.

11.6.2 Tablet lepas tunda atau tablet salut enterik

Sebuah tablet ditempatkan di salah satu dari enam tabung pada keranjang. Setelah lapisan gula pada tablet larut masukkan keranjang ke dalam air bersuhu ruangan selama lima menit. Gunakan cairan lambung LP dengan suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ sebagai media tanpa menggunakan cakram. Setelah satu jam, keluarkan keranjang dan periksa semua tablet untuk memastikan tidak pecah, retak, atau lunak. Setelah alat dioperasikan kembali, gunakan media cairan usus LP buatan pada suhu $37^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ selama jangka waktu yang ditentukan pada monograf masing – masing. Perhatikan setiap tablet saat Anda mengeluarkannya dari keranjang. Pastikan semua tablet hancur sempurna. Jika satu atau dua tablet tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan dua belas tablet sisanya. Perlu dicatat bahwa tidak kurang dari 16 dari 18 tablet yang dianalisis hancur sempurna.

11.6.3 Tablet bukal

Lakukan pengujian sesuai petunjuk pada tablet yang tidak dilapisi. Setelah empat jam, keluarkan keranjang dan lihat semua tabletnya, semua akan hancur secara keseluruhan. Jika satu atau dua tablet tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan dua belas tablet lagi dan paling sedikit 16 dari 18 tablet yang diuji harus hancur sempurna

11.6.4 Tablet sublingual

Pengujian sesuai ketentuan pada tablet tidak bersalut dengan batas waktu yang dinyatakan dalam masing-masing monografi, amati tablet secara menyeluruh. Jika satu atau dua tablet tidak hancur sepenuhnya, pengujian diulang terhadap 12 tablet lainnya. Tidak kurang dari 16 dari 18 tablet yang diuji harus hancur sepenuhnya (Kementerian Kesehatan Republik Indonesia, 2020).

11.7 Uji disolusi

Proses formulasi penemuan obat memerlukan uji disolusi, yang dapat mengukur stabilitas penemuan produk, meningkatkan keseragaman produksi lot, dan menentukan ketersediaan *in vivo*. Industri farmasi dan bioteknologi menggunakan metode ini untuk mengembangkan spesifikasi kontrol kualitas untuk proses manufaktur dan untuk memformulasikan sediaan obat. Disolusi tablet merupakan metode terstandar untuk mengetahui seberapa cepat pelepasan obat dari bentuk sediaan (Syukri, 2018)

Uji disolusi menghitung jumlah obat larut yang total sepanjang waktu. Proses disolusi terdiri dari dua tahap: a. Disintegrasi zat aktif dari sediaan; dan b. Disolusi obat, atau proses melarutnya partikel obat, dalam medium cair. Kedua proses tersebut akan mempengaruhi kecepatan disolusi (Syukri, 2018).

Uji disolusi diukur dengan enam tablet menggunakan alat uji disolusi, seperti yang ditunjukkan di bawah ini.



Gambar 11.5. Alat uji disolusi tablet (Erweka DT 708)
Sumber : (Syukri, 2018)

Uji disolusi digunakan untuk mengetahui ketersediaan hayati suatu bentuk, sebelum melakukan uji pelepasan obat in vivo (Siswanto et al., 2014). Menurut (Susanti, 2019), metode ini digunakan untuk membuat formulasi obat baru, mengontrol kualitas produk obat, dan memprediksi kinerja in vivo produk obat. Di negara berkembang, uji disolusi adalah pengganti uji bioekivalen. Dalam studi disolusi, jumlah bahan aktif farmasi (API) yang dilepaskan dari produk obat di media disolusi sebanding dengan cairan saluran cerna. Dengan demikian, penilaian kinerja penyerapan obat secara in vitro dapat dilakukan. medium uji disolusi adalah salah satu dari banyak faktor yang mempengaruhi kecepatan disolusi.

11.7.1 Medium Uji Disolusi

Media yang digunakan untuk menggambarkan kondisi cairan dalam lambung dan usus disebut medium disolusi. Dalam simulasi puasa pada pH 1,2, komposisi cairan lambung cukup sederhana. Kondisi lambung orang yang tidak berpuasa sangat bergantung pada jenis dan jumlah makanan yang dikonsumsi. Namun simulasi cairan usus atau SIF menurut USP 26 adalah larutan buffer 0,05 M yang mengandung kalium dihidrogen fosfat. PH buffer adalah 6,8, yang berada dalam kisaran pH normal usus (Sinila, 2016).

11.7.2 Prosedur Disolusi

Aspek proses disolusi terdiri dari wadah , suhu, volume media disolusi, posisi dan waktu pengambilan sampel, dan pengukuran kadar zat terlarut.

1. Wadah

Untuk menghasilkan larutan yang homogen, dapat digunakan labu piala, labu alas bulat, atau labu khusus, misalnya sel dialisis, sebagai wadahnya. Wadah bisa dalam berbagai ukuran dan bentuk. Yang terbaik adalah menggunakan wadah kaca dengan bagian bawah bulat atau bulat, karena butirannya akan tersebar merata di semua sisi kaca.

2. Suhu

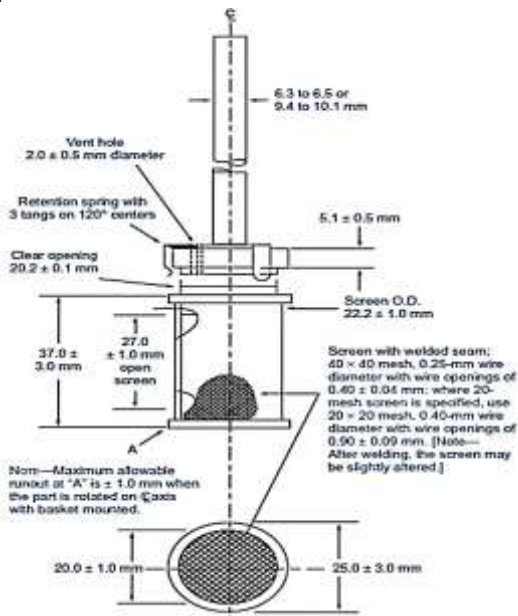
Suhu harus memenuhi persyaratan dan dapat dikontrol; perubahan suhu harus dihindari selama pengujian. Untuk mengubah suhu medium, wadah direndam dalam penangas air yang dilengkapi termostat. Karena suhu ini merupakan parameter suhu in vivo, suhu medium adalah 37 °C (plus atau minus 0,5 °C).

3. Volume medium disolusi
Kelarutan suatu zat mempunyai pengaruh besar dalam menentukan volume larutannya; Zat dengan kelarutan lebih rendah mempunyai volume lebih besar.
4. Posisi pengambilan sampel
Pengambilan sampel dilakukan langsung antara permukaan media dan bagian atas keranjang berputar atau daun alat dayung, tidak lebih dari 1 cm dari dinding wadah.
5. Waktu pengambilan sampel
Untuk memastikan bahwa hasilnya tidak terlalu bervariasi, setiap interval waktu perolehan harus konsisten untuk setiap pengukuran.
6. Penentuan kandungan zat terlarut
Analisis kuantitatif bahan aktif terlarut dilakukan pada setiap sampel. Penentuan tersebut akurat, komprehensif, memiliki keterulangan yang tinggi dan terjangkau. Umumnya spektrofotometer UV-Vis digunakan (Sinila, 2016).

Menurut (Sataloff *et al.*, 2013) untuk uji disolusi, terdapat 7 apparatus yang dapat digunakan, antara lain:

1. Apparatus 1 (*Rotating Basket*)
Metode pengujian disolusi menggunakan keranjang pada dasarnya melibatkan penggunaan keranjang kawat 40 mesh yang memiliki ukuran diameter $25.0 \pm 3.0 \text{ mm} \times 37.0 \pm 3.0 \text{ mm}$, dan diputar pada kecepatan yang konstan antara 25 hingga 150 rpm. Keranjang tersebut kemudian direndam dalam 900 mL pelarutan media dalam wadah yang berkapasitas 1000 mL dan dipertahankan pada suhu $37 \pm 0,5 \text{ }^{\circ}\text{C}$. Perlu diingat bahwa lingkungan di sekitar alat tidak boleh memberikan kontribusi getaran, gerakan, atau agitasi pada alat. Sebuah penutup mungkin digunakan untuk mengurangi penguapan, dan poros harus

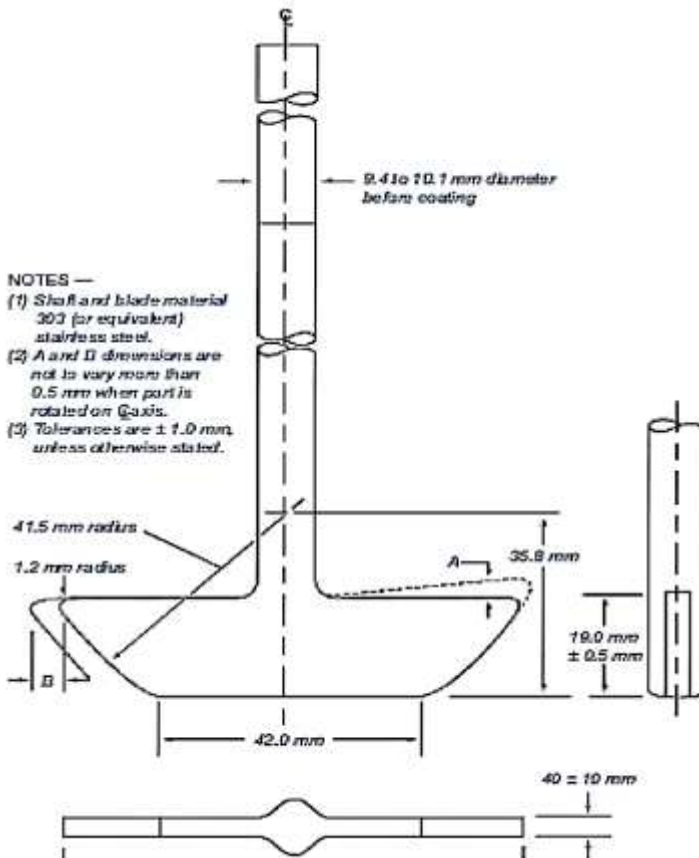
ditempatkan sedemikian rupa sehingga sumbu tidak lebih dari 2 mm pada titik mana pun dari sumbu vertikal bejana dan berputar dengan mulus tanpa goyangan yang berarti. Satuan dosis ditempatkan di dalam keranjang kering pada awal setiap tes, dan jarak antara dasar bagian dalam bejana dan keranjang dipertahankan pada 25 ± 2 mm selama pengujian. Alat ini biasanya lebih cocok untuk bentuk sediaan yang tidak hancur karena dapat membatasi bentuk sediaan dalam aliran fluida kondisi tunak. Meskipun demikian, metode ini kurang cocok untuk pengujian bentuk sediaan yang mengandung getah karena dapat tersumbat di dalam matriks layar. Metode ini dapat memberikan hasil yang baik untuk bentuk sediaan yang mengambang, namun perlu diperhatikan agar eksipien tidak menyumbat jaring keranjang.



Gambar 11.6. Apparatus 1 (Rotating Basket)
(Sataloff et al., 2013)

2. Apparatus 2 (*Paddle Assembly*)

Metode *paddle* atau dayung ini identik dengan metode *basket* atau keranjang. Akan tetapi, keranjang yang berputar tersebut digantikan dengan dayung. Metode ini digunakan untuk bentuk sediaan hancur dan tidak terpecah pada kecepatan 50 rpm. Metode ini juga digunakan untuk bentuk sediaan mengambang dengan menggunakan heliks bahan non-reaktif sebagai "pemberat". Masalah pembentukan kerucut terlihat pada metode dayung, tetapi kurang terlihat pada metode keranjang. Untuk meningkatkan reproduktifitas uji disolusi, beberapa modifikasi pada metode dayung disarankan, seperti bejana miring, bejana Peak™ bentuk kerucut, strip logam, spindel berbentuk bulan sabit, mega-dayung, dan berbagai bentuk baling-baling. Penggunaan bejana Peak™ harus memiliki justifikasi terdokumentasi. Sebuah peralatan sel aliran disarankan sebagai alternatif untuk meminimalkan pembentukan kerucut.

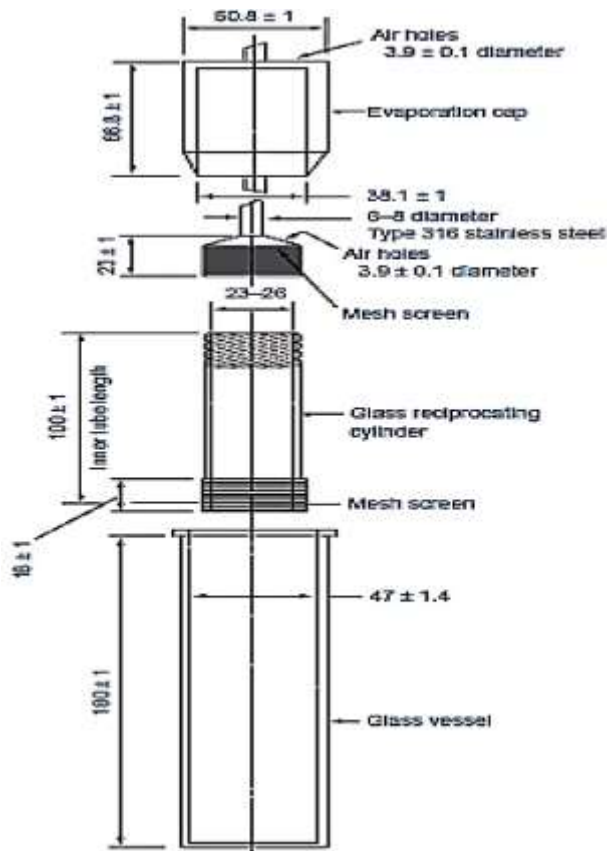


Gambar 11.7. Apparatus 2 (*Paddle Assembly*) (Sataloff et al., 2013)

3. Apparatus 3 (*Reciprocating Cylinder*)

Alat ini terdiri dari beberapa komponen, termasuk bejana kaca silinder dan datar, silinder bolak-balik kaca, fitting baja tahan karat, layar *non-sorbing*, motor, dan *drive*. Alat ini dapat digunakan di dalam bak air yang sesuai untuk menjaga suhu pada $37 \pm 0,5$ °C selama pengujian. Salah satu keuntungan dari penggunaan silinder bolak-balik

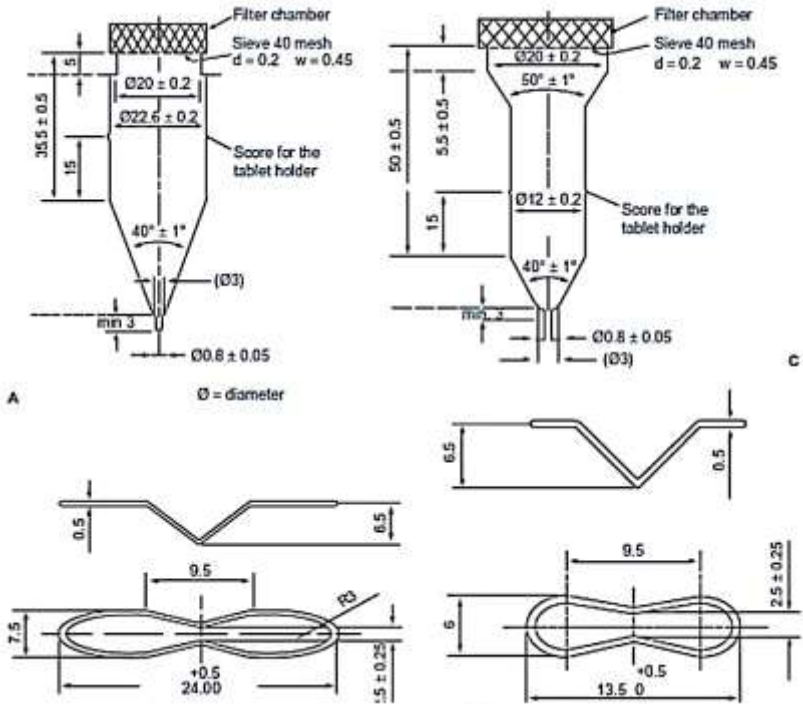
adalah bahwa kondisi saluran pencernaan dapat disimulasikan dengan mudah karena pH dapat diubah dengan mudah. Alat ini lebih cocok digunakan untuk bentuk sediaan yang non-disintegrasi atau pelepasan tertunda. Spesifikasi komponen harus sesuai dengan yang ditentukan dalam monografi masing-masing obat.



Gambar 11.8. Apparatus 3 (*Reciprocating Cylinder*)
(Sataloff et al., 2013)

4. Apparatus 4 (*Flow-Through Cell*)

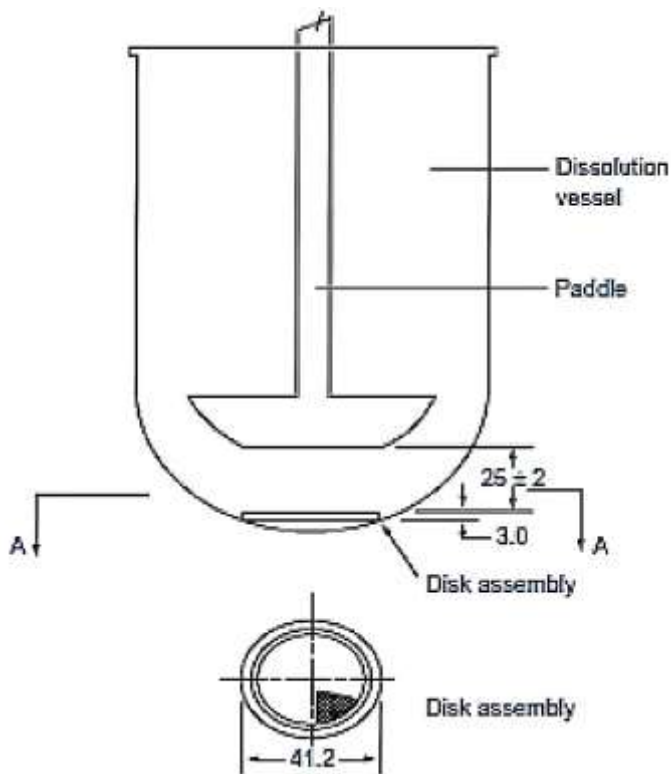
Alat ini terdiri dari *reservoir* dan pompa untuk media disolusi, sel mengalir, dan penangas air yang mempertahankan suhu media disolusi pada $37 \pm 0,5$ ° C. Pompa memaksa pelepasan media ke atas melalui sel *flow-through*. Pompa memiliki kisaran pengaliran antara 240 dan 960 mL/jam, dengan kecepatan aliran standar sebesar 4, 8, dan 16 mL/menit. Alat ini harus volumetrik untuk memberikan aliran konstan tidak tergantung pada hambatan aliran pada filter alat, profil aliran adalah sinusoidal dengan denyut 120 ± 10 denyut/menit. Komponen sesuai dengan spesifikasi, seperti yang ditunjukkan pada gambar, kecuali ditentukan lain dalam monografi. Keuntungan metode ini adalah kemampuan untuk menguji obat dengan kelarutan air yang sangat rendah dalam *mode loop* terbuka dan kemampuan untuk mengubah pH secara nyaman selama pengujian. Kerugian yang terkait dengannya mungkin kesulitan operasional untuk menyiapkan media dalam volume besar untuk pengoperasian dalam *mode loop* terbuka dan ditambahkan waktu dalam pengaturan dan pembersihan sistem.



Gambar 11.9. Apparatus 4 (*Flow-Through Cell*)
(Sataloff et al., 2013)

5. Apparatus 5 (*Paddle Overdisk*)

Untuk menjalankan metode ini, alat 2 dilengkapi dengan alat *disk* baja tahan karat untuk menahan sistem *transdermal* di bagian bawah bejana. Selama pengujian suhu dipertahankan pada $37 \pm 0,5$ ° C, jarak 25 ± 2 mm antara dayung dan permukaan *disk* dipertahankan dan bejana dapat ditutup untuk mengurangi penguapan. Alat *disk* dirancang agar volume "mati" minimal dan menahan sistem agar tetap rata dan sejajar dengan bagian bawah bilah dayung. Spesifikasi lebih lanjut dapat dilihat pada gambar.

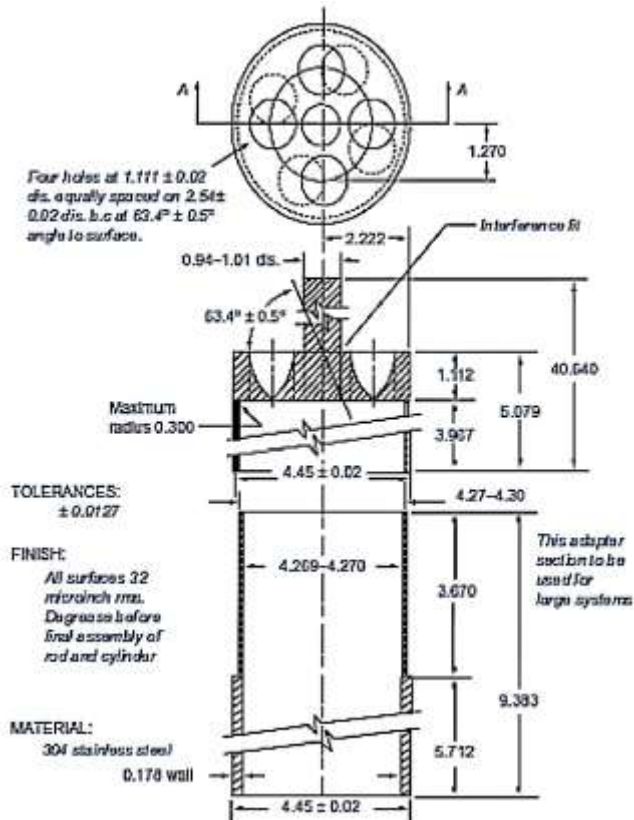


Gambar 11.10. Apparatus 5 (*Paddle Overdisk*)
(Sataloff et al., 2013)

6. Apparatus 6 (*Cylinder*)

Alat bejana yang digunakan mirip dengan aparatus 1, tetapi dengan penggantian keranjang dan poros dengan elemen pengaduk silinder baja tahan karat untuk menjaga suhu konstan pada $37 \pm 0,5$ °C selama pengujian. Komponen poros dan silinder dari elemen pengaduk terbuat dari baja tahan karat sesuai spesifikasi seperti yang terlihat pada gambar. Setiap dosis ditempatkan pada silinder pada awal

setiap pengujian dan jarak antara kapal dan silinder dipertahankan pada 25 ± 2 mm selama pengujian.

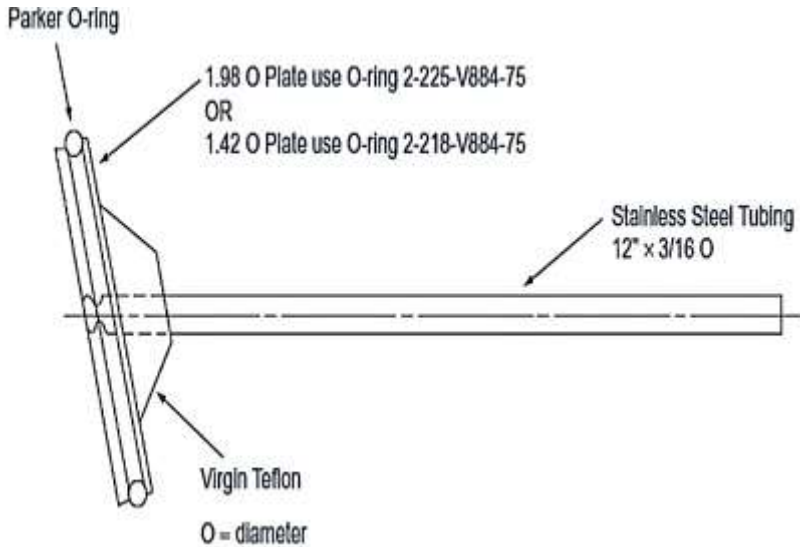


Gambar 11.11. Apparatus 6 (Cylinder) (Sataloff et al., 2013)

7. Apparatus 7 (Reciprocating Holder)

Untuk menjalankan alat ini, digunakan satu set larutan yang diukur secara volumetrik atau wadah yang ditimbang dari bahan kaca atau lembam yang cocok, sebuah motor, dan alat penggerak untuk mengangkat sistem secara vertikal dan mengindeksnya secara horizontal ke baris

bejana yang berbeda secara otomatis jika diinginkan, dan satu set sampel yang sesuai. Tujuannya adalah untuk melakukan formulasi pada produk baru dan memastikan kualitas produk dan kinerja yang berkelanjutan. Spesifikasi lebih lanjut tertera pada gambar.



Gambar 11.12. Apparatus 7 (*Reciprocating Holder*)
(Sataloff et al., 2013)

DAFTAR PUSTAKA

- Banne, Y., Ulaen, S. P. ., & Lombeng, F. 2012. Uji Kekerasan, Keregasan, dan Waktu Hancur Beberapa Tablet Ranitidin. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 74–78.
- Kementerian Kesehatan Republik Indonesia. 2020. Farmakope Indonesia edisi VI. In *Departemen Kesehatan Republik Indonesia*.
- Khaidir, S., Murrukmiyadi, M., & Kusuma, A. P. 2015. FORMULASI TABLET EKSTRAK KANGKUNG AIR (*Ipomoea aquatica* F.) DENGAN VARIASI KADAR AMILUM MANIHOT SEBAGAI BAHAN PENGHANCUR. *Jurnal Ilmiah Farmasi*, 11(1), 1–8. <https://doi.org/10.20885/jif.vol11.iss1.art1>
- Murtini, G., & Elisa, Y. 2018. Teknologi Sediaan Solid. In *Kementerian Kesehatan RI* (Vol. 1, Issue August). Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Sataloff, R. T., Johns, M. M., & Kost, K. M. 2013. *Remington Essentials of Pharmaceutics* (L. A. Felton, & P. Chair (eds.); First). Pharmaceutical Press.
- Sinila, S. 2016. *Modul Bahan Ajar Cetak Farmasi Fisika*. Pusat Pendidikan Sumber Daya Manusia Kesehatan.
- Siswanto, A., Fudholi, A., Nugroho, A. K., & Martono, S. 2014. Pengaruh Medium Dissolusi dan Penggunaan Sinker Terhadap Profil Disolusi Tablet Floating Aspirin. *PHARMACY*, 11(02).
- Susanti, I. 2019. Pengaruh Medium Disolusi dan Upaya Peningkatan Permeabilitas Metformin. *Farmaka*, 17, 97–106.
- Syukri, Y. 2018. *TEKNOLOGI SEDIAAN OBAT DALAM BENTUK SOLID* (Vol. 3, Issue 1). Universitas Islam Indonesia. <https://medium.com/@arifwicaksanaa/pengertian-use-case-a7e576e1b6b>

BAB 12

PENGAWETAN DAN STABILITAS

SEDIAAN TABLET

Oleh Risa Ahdyani

12.1 Pendahuluan

Sebagai aturan praktis dalam pembuatan tablet diperlukan formulasi yang baik meliputi komponen-komponen yang penting, yang terdiri dari bahan aktif maupun bahan tambahan. Pada umumnya, sediaan tablet memiliki kandungan lembab yang rendah, sehingga stabilitas secara mikrobiologi dapat tidak menimbulkan permasalahan. Akan tetapi terdapat pengecualian terhadap tablet yang dibuat dengan metode granulasi basah. Adanya kandungan air pada tablet yang dibuat dengan metode ini menyebabkan terjadinya kontaminasi mikroorganisme. Pada beberapa sediaan tablet mengandung bahan yang bersifat higroskopis yang dapat meningkatkan pertumbuhan mikroorganisme. Sebagai upaya untuk mengatasi permasalahan tersebut diperlukan penggunaan pengawet pada sediaan tablet (Niazi, 2004). Pengawet adalah salah satu bahan tambahan dalam sediaan tablet yang jenis dan batas maksimum penggunaannya telah diatur oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM). Batas maksimum didefinisikan sebagai jumlah bahan tambahan yang diizinkan pada sediaan tablet yang dalam jumlah secukupnya yang diperlukan untuk menghasilkan efek yang diinginkan dalam mempertahankan stabilitas sediaan tablet (Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Persyaratan Mutu Suplemen Kesehatan, 2019).

12.2 Pengawet

Pengawet adalah salah satu dari bahan tambahan pangan (BTP) yang ditambahkan ke dalam sediaan farmasi dan produk obat (Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Persyaratan Mutu Suplemen Kesehatan, 2019). Penambahan bahan pengawet pada produk obat ditujukan untuk memperpanjang umur simpan, terutama untuk produk yang memiliki kadar air lebih tinggi. Hal ini sangat penting untuk menghindari perubahan dan degradasi oleh mikroorganisme selama penyimpanan. Pengawet yang digunakan dalam sediaan tablet memiliki kriteria ideal yang harus dipenuhi, diantaranya adalah sebagai berikut: (a) tidak menimbulkan iritasi ; (b) stabil secara fisika dan kimia; (c) kompatibel dengan bahan lain yang digunakan dalam formulasi; (d) memiliki sifat yang baik sebagai agen antimikroba dan memiliki aktivitas penghambatan dengan spektrum yang luas; (e) bersifat poten; (f) menjaga stabilitas produk selama proses pembuatan, umur simpan, hingga penggunaan oleh pasien atau konsumen (Shaikh et al., 2016.) Jenis dan batas maksimum pengawet yang digunakan dalam sediaan farmasi dan produk obat baik dalam bentuk tunggal atau campuran diatur oleh Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM). Berikut pengawet yang digunakan dalam sediaan farmasi dan produk obat.

Tabel 12.1. Daftar Penggunaan Pengawet Tunggal

No	Nama Umum	INS/ CAS	Sinonim	Batas (mg/ kg produk)
1	Methyl paraben	218/ 99- 76-3	a. E218 b. 4- hydroxybenz oic acid methyl ester c. Methyl p- hydroxy-	Sediaan oral 2000 mg

No	Nama Umum	INS/ CAS	Sinonim	Batas (mg/ kg produk)
			benzoate d. Nipagin M e. Uniphen P-23	
2	Ethyl paraben		a. Ethyl p-hydroxybenzoate	Sediaan oral : 2000 mg
3	Benzoic acid Sodium benzoate Potassium benzoate Calcium benzoate	210 211 212 213	- - - -	2000 dihitung sebagai asam benzoat
4	Bronopol	52-52-7	a. 2-bromo-2-nitro-1,3-propanediol b. β -Bromo β -nitrotrimethylene-glycol c. Myacide	1000 (bobot/volume)
5.	Propionic acid Propionic Na Propionic Kalium Propionic Kalsium	79-09-4	a. E280 b. Carboxyethane c. Ethanecarboxylic acid d. Ethylformic acid e. Metacetic acid f. Methylacetic acid g. Propanoic	10000 dihitung sebagai asam propionat

No	Nama Umum	INS/ CAS	Sinonim	Batas (mg/ kg produk)
			acid Pseudoacetic acid	
6	Sorbic acid	200	-	2000 dihitung sebagai asam sorbat
	Sodium sorbate	201	-	
	Potassium sorbate	202	-	
	Calcium sorbate	203	-	

Tabel 12.2. Daftar Penggunaan Pengawet Campuran/ Kombinasi

Pengawet	Batas Maksimum Penggunaan (mg/kg)	Penggunaan pada Produk (mg/kg)	Perhitungan
Asam benzoat	2000	X	$X/2000$
Asam sorbat	2000	Y	$Y/2000$
			$(X/2000) + (Y/2000)$

Sumber : (Peraturan Badan Pengawas Obat Dan Makanan Persyaratan Mutu Suplemen Kesehatan, 2019)

12.2.1 Penggolongan Pengawet

Pengawet yang digunakan dalam sediaan farmasi digolongkan berdasarkan mekanisme aksi dan sumbernya. Golongan pengawet berdasarkan mekanisme aksi adalah antioksidan, agen antimikroba, dan agen pengkelat. Sedangkan

berdasarkan sumbernya terdapat pengawet alami dan buatan (Shaikh et al., 2016.) Pengawet alami memiliki nilai ekonomis dan ketersediaannya lebih baik, sehingga lebih mudah untuk digunakan. Pengawet alami tidak hanya mengurangi pertumbuhan bakteri tetapi juga meningkatkan umur simpan bahan yang ditambahkan. Hal ini juga memungkinkan produk untuk dapat mempertahankan konsistensinya dalam jangka waktu yang lama dan tidak menimbulkan efek toksik. Pengawet sintetik juga bagus, namun dalam beberapa penelitian melaporkan bahwa bahan tersebut menyebabkan banyak masalah kesehatan karena bersifat karsinogenik. Oleh karena itu, bahan ini harus digunakan dengan mempertimbangkan batas keamanan maksimum bahan pengawet yang digunakan dalam sediaan farmasi dan produk obat (Pawar et al., 2011)

12.2.2 Agen antimikroba

Pengawet antimikroba diklasifikasikan menjadi dua subkelompok utama, yaitu pengawet antijamur dan pengawet antibakteri. Pengawet antijamur meliputi senyawa seperti asam benzoat dan askorbat serta garamnya, dan senyawa fenolik seperti metil, etil, propil dan butil p-hidroksibenzoat (paraben). Pengawet antibakteri termasuk senyawa seperti garam amonium kuaterner, alkohol, fenol, merkuri, dan biguanidin. Pengawet antibakteri harus bersifat spektrum luas dalam menghambat pertumbuhan bakteri gram positif dan negatif pada sediaan farmasi dan produk obat (Shaikh et al., 2016.)

12.2.3 Antioksidan

Antioksidan digunakan sebagai pengawet dalam sediaan farmasi dan produk obat untuk mencegah kerusakan yang diakibatkan reaksi oksidasi (Himoudy, 2016). Antioksidan diklasifikasikan menjadi 3 kelompok, yaitu antioksidan sejati

atau anti-oksigen, yang bekerja melalui penghambatan oksidasi yang bereaksi dengan radikal bebas sehingga dapat menghambat reaksi berantai. Golongan antioksidan ini diantaranya adalah hidroksianisol butilasi alkygallate, hidroksitoluena butilasi, asam nordihydroguaiaretic dan tokoferol. Kelompok kedua terdiri dari zat pereduksi; zat-zat ini mempunyai potensi redoks yang lebih rendah dibandingkan obat atau bahan pembantu yang dimaksudkan untuk dilindungi, dan oleh karena itu, lebih mudah teroksidasi. Agen pereduksi juga dapat bertindak dengan bereaksi dengan radikal bebas. Golongan antioksidan ini adalah asam askorbat, garam kalium dan natrium dari asam belerang. Kelompok ketiga terdiri dari antioksidan sinergis yang biasanya mempunyai sedikit efek antioksidan tetapi memungkinkan dalam meningkatkan kerja antioksidan pada kelompok pertama dengan bereaksi dengan ion logam berat yang mengkatalisis oksidasi. Contoh antioksidan sinergis adalah asam sitrat, asam editat dan garamnya, lesitin dan asam tartarat (Shaikh et al., 2016.)

12.2.4 Agen pengkelat

Agen pengkelat memiliki mekanisme kerja dengan membentuk kompleks dengan bahan aktif farmasetis sehingga dapat mencegah degradasi formulasi farmasi. Golongan pengawet ini adalah *disodium ethylenediamine tetraacetic acid* (EDTA), polifosfat, dan asam sitrat (Shaikh et al., 2016.)

12.3 Stabilitas

Aspek yang sangat penting dalam proses produksi sediaan farmasi adalah stabilitas. Stabilitas adalah keadaan dari suatu bahan dan produk sediaan farmasi untuk dapat mempertahankan sifat dan karakteristiknya agar memiliki batas spesifikasi yang ditetapkan sejak diproduksi hingga periode penyimpanan dan

penggunaan oleh konsumen. Stabilitas merupakan tahapan yang sangat penting dalam proses produksi karena terkait dengan masa simpan sediaan farmasi atau produk obat dengan spesifikasi identitas, produk, kekuatan, kualitas, dan kemurniaan sesuai dengan batasan yang telah ditetapkan (Oktami et al., 2021). Sediaan farmasi atau produk obat memiliki stabilitas yang baik apabila tidak terjadinya degradasi atau penurunan kadar selama penyimpanan hingga akhirnya di tangan konsumen. Sediaan farmasi atau produk obat yang tidak stabil dapat mengakibatkan berbagai permasalahan, seperti penurunan maupun hilangnya efikasi obat, terjadinya toksisitas obat, atau perubahan organoleptis/ tampilan fisik seperti bau, rasa, warna, warna, tekstur, dan lain-lain yang dapat merugikan konsumen (Saputro et al., 2021).

12.3.1 Faktor penyebab ketidakstabilan sediaan farmasi

Terdapat berbagai faktor yang dapat menyebabkan ketidakstabilan sediaan farmasi atau produk obat, diantaranya adalah waktu dan kondisi penyimpanan, bentuk sediaan, dan wadah atau kemasan produk. Beberapa faktor lain juga mempengaruhi stabilitas sediaan farmasi atau produk, seperti kandungan zat aktif, interaksi zat aktif dan bahan tambahan, proses formulasi sediaan, proses pengemasan sediaan farmasi atau produk obat, kondisi lingkungan pada tahapan pengiriman dan distribusi produk, hingga kondisi penyimpanan dan penanganan sebelum digunakan. Kondisi lingkungan merupakan salah satu faktor penting yang dapat menimbulkan permasalahan stabilitas, yang diakibatkan beberapa sumber seperti temperatur/ suhu, radiasi, udara, cahaya, pH, katalis, konsentrasi reaktan dan kandungan lembab. Selain itu, beberapa reaksi kimia juga dapat memicu ketidakstabilan sediaan farmasi atau produk obat, seperti reaksi oksidasi, hidrolisis, reduksi dan rasemisasi yang dapat memicu terbentuknya produk degradasi, hilangnya khasiat dari bahan aktif/ *active pharmaceutical ingredients* (API), hilangnya

fungsi dari beberapa bahan tambahan dalam sediaan, seperti pengawet dan antioksidan. Stabilitas sediaan farmasi atau produk obat juga dapat dipengaruhi oleh faktor mikrobiologi seperti pada produk sediaan steril yang telah terkontaminasi pertumbuhan mikroorganisme dan penurunan efektivitas pengawet (Vadas, 2010).

Beberapa potensi ketidakstabilan sediaan farmasi atau produk obat telah dilaporkan dalam beberapa penelitian. Tablet nitroglicerine adalah salah satu contoh sediaan farmasi yang memiliki potensi ketidakstabilan produk karena penurunan khasiat dari bahan aktif farmasetis. Hal ini dikarenakan adanya degradasi dari bahan aktif farmasetis yang menyebabkan kadarnya kurang dari 90% sebagaimana yang tertera pada label, sehingga tidak memenuhi persyaratan kualitas sediaan farmasi. Penurunan kadar tablet nitroglicerine berpotensi menyebabkan kegagalan terapi untuk penyakit angina pectoris (Bajaj et al., 2012).

12.3.2 Uji stabilitas sediaan farmasi

Ketidakstabilan sediaan farmasi atau produk obat dapat diidentifikasi melalui serangkaian proses yang kompleks yang dikenal dengan uji stabilitas (Oktami et al., 2021). Pengujian stabilitas ditujukan untuk menjamin bahwa sediaan farmasi atau produk obat layak dan aman digunakan oleh pasien sehingga sesuai dengan tujuan terapi obat tersebut. Data stabilitas obat menjadi persyaratan yang harus dipenuhi oleh industri farmasi untuk dapat mendaftarkan produknya ke badan yang bertugas dalam mengatur regulasi perizinan obat yang beredar. Di Indonesia badan yang memiliki wewenang untuk mengeluarkan perizinan obat yang beredar di pasar adalah Badan Pengawas Obat dan Makanan (BPOM). Selain itu, hasil uji stabilitas menjadi hal yang sangat penting dalam menjaga reputasi industri farmasi. Hal ini berarti bahwa industri farmasi dapat menjamin bahwa produk mereka yang beredar di pasaran aman untuk digunakan sesuai

dengan umur simpannya (Bajaj et al., 2012). Keuntungan lainnya dari pengujian stabilitas adalah untuk menyediakan bank data (*data base*) yang berguna dalam penentuan formulasi, bahan tambahan, dan sistem penutup kemasan/ wadah dalam pengembangan produk baru.

Sebelum melakukan pengujian stabilitas, perlu untuk memvalidasi metode analisis yang digunakan dan menetapkan kriteria penerimaan hasil analisis serta keberadaan produk degradasi. Adapun kriteria penerimaan hasil analisis pengujian stabilitas didaptkan dalam bentuk data kuantitatif dan kualitatif. Pada data pengujian stabilitas secara kuantitatif ditetapkan dalam bentuk batas angka atau numerik, seperti persentase perolehan kelembaban, ukuran partikel, viskositas, produk degradasi, dan lain-lain. Sedangkan pada data pengujian stabilitas secara kualitatif, misalnya warna, bau, penampakan, keretakan, pertumbuhan mikroorganisme dinyatakan secara lulus atau tidak lulus uji atau gagal (Bajaj et al., 2012). Pada sediaan tablet, parameter fisik yang diamati dalam pengujian stabilitas adalah tampilan, kerapuhan, kekerasan, warna, bau, disolusi, dan absorpsi kelembaban (Bhagyashree et al., 2015; Fadhilah & Saryanti, 2019)

Kriteria penerimaan juga harus mencakup batas atas individual dan total untuk produk degradasi. Pedoman ICH Q3B(R2) terkait pengotor dalam produk obat baru membahas produk degradasi dalam formulasi obat baru. Produk degradasi produk aktif atau produk interaksi dari bahan aktif dan eksipien dan/atau komponen aktif dan wadah harus dilaporkan, diidentifikasi, dan/atau dikualifikasi ketika ambang batas yang diusulkan terlampaui. Ambang batas pelaporan pengotor didasarkan pada dosis yang dimaksudkan. Jika dosis harian maksimum kurang dari atau sama dengan 1 gram, batasnya adalah 0,1% dan jika lebih besar dari 1, batasnya adalah 0,05%. Ambang identifikasi pengotor adalah antara 1,0-

0,1% untuk dosis harian maksimum berkisar antara 1 mg dan 2 gram (Bajaj et al., 2012).

12.3.3 Metode pengujian stabilitas sediaan farmasi

Pengujian stabilitas adalah prosedur wajib yang harus dipenuhi pada sediaan farmasi dan produk obat yang diterapkan pada berbagai tahap pengembangan produk. Pada tahap awal, pengujian stabilitas dipercepat, yaitu pengujian yang dilakukan pada suhu dan atau kelembapan yang relatif tinggi digunakan untuk menentukan jenis produk degradasi yang mungkin ditemukan setelah penyimpanan jangka panjang. Pada pengujian stabilitas dalam kondisi yang tidak terlalu ketat, misalnya yang disarankan untuk penyimpanan dalam jangka waktu yang panjang, pada suhu yang sedikit lebih tinggi digunakan untuk menentukan umur simpan dan waktu kadaluwarsa sediaan farmasi dan produk obat. Tujuan utama dari pengujian stabilitas sediaan farmasi dan produk obat adalah untuk memberikan jaminan bahwa produk akan tetap berada pada tingkat kesesuaian dengan kualitas yang dapat diterima selama produk tersebut beredar di pasar hingga akhirnya dikonsumsi oleh pasien. Prosedur pengujian stabilitas telah dikategorikan menjadi empat jenis berdasarkan pada tujuan dan langkahnya, sebagai berikut :

1. Pengujian stabilitas waktu nyata (*real time stability testing*)
Pengujian stabilitas waktu nyata biasanya dilakukan dengan durasi periode pengujian yang lebih lama yang bertujuan untuk menghasilkan degradasi produk yang signifikan pada kondisi penyimpanan yang sesuai dengan instruksi pabrik. Periode pengujian stabilitas ini berlangsung pada periode waktu yang cukup lama untuk memastikan dengan jelas bahwa tidak terjadi degradasi produk yang terukur dan dapat dibedakan degradasi dari variasi antar pengujian. Selama pengujian stabilitas, data

dikumpulkan pada frekuensi yang sesuai sehingga analisis tren mampu membedakan ketidakstabilan dari ambiguitas sehari-hari. Keandalan interpretasi data dapat ditingkatkan dengan memasukkan satu betas material standar (*reference*) yang karakteristik stabilitasnya telah ditetapkan. Stabilitas dari material standar juga mencakup stabilitas reagen serta konsistensi kinerja instrumen yang akan digunakan sepanjang periode pengujian stabilitas. Namun, kinerja sistem dan pengendalian terhadap penyimpangan dan diskontinuitas akibat perubahan reagen dan instrumentasi harus dipantau.

2. Pengujian stabilitas dipercepat (*accelerated stability testing*)

Pada pengujian stabilitas dipercepat, suatu sediaan farmasi atau produk obat diberikan tekanan dengan beberapa suhu tinggi yang lebih hangat dari suhu sekitar dan sejumlah *input* panas yang diperlukan untuk menyebabkan kegagalan produk yang telah ditentukan. Hal ini dilakukan dengan tujuan untuk menghasilkan kondisi yang dapat mempercepat proses degradasi produk sediaan farmasi atau produk obat. Hasil yang didapatkan dari pengujian ini selanjutnya diproyeksikan untuk memperkirakan umur simpan sediaan farmasi atau produk obat. Pengujian ini juga digunakan untuk membandingkan stabilitas relatif dari formulasi alternatif. Hal ini biasanya memberikan gambaran awal mengenai umur simpan produk dan dengan demikian mempersingkat waktu pengembangan. Selain suhu, faktor lain yang diberikan selama pengujian stabilitas dipercepat adalah kelembaban, cahaya, agitasi, gravitasi, pH dan kemasan. Pada pengujian stabilitas dipercepat, sampel sediaan farmasi atau produk obat diberi tekanan, didinginkan, dan selanjutnya dilakukan pengujian secara serentak. Ketidakstabilan dalam sistem pengukuran

yang dihasilkan dalam pengujian ini berkurang dibandingkan pada pengujian stabilitas waktu nyata karena durasi analisis pada pengujian ini relatif lebih singkat. Selanjutnya, dalam pengujian stabilitas yang dipercepat, perbandingan antara produk tanpa tekanan dan produk yang diberi tekanan dilakukan dalam pengujian yang sama. Perolehan kembali pada sampel produk yang diberi tekanan dinyatakan sebagai persen perolehan Kembali sampel tanpa diberikan tekanan. Secara statistik, perlakuan dalam pengujian stabilitas dipercepat disarankan untuk dilakukan dengan menggunakan empat temperatur yang berbeda. Akan tetapi, perlu dipertimbangkan untuk komponen yang bersifat termolabil seperti protein karena dapat menyebabkan denaturasi protein.

Konsep pengujian stabilitas dipercepat berdasarkan pada persamaan Arrhenius, yaitu

$$\ln K = \ln A + \frac{\Delta E}{RT} \quad (1)$$

dengan nilai K adalah kecepatan degradasi, A = faktor frekuensi, ΔE adalah energi aktivasi, R adalah konstanta gas universal, dan T adalah temperatur absolut. Persamaan yang ditentukan oleh Arrhenius ini menggambarkan hubungan antara suhu pada kondisi penyimpanan sediaan farmasi atau produk obat dan kecepatan degradasi. Sehingga persamaan Arrhenius dapat digunakan untuk menentukan beberapa proses degradasi karena terjadinya kecepatan degradasi akibat suhu tinggi yang diberikan. Ketika energi aktivasi diketahui, kecepatan degradasi pada suhu rendah dapat diproyeksikan dari laju degradasi yang diamati pada suhu tinggi yang diberikan. Berdasarkan pedoman dalam *International Conference Harmonization* (ICH), sebesar 40% produk disimpan pada suhu ruangan

yang terkendali, dikembangkan dari model yang mengasumsikan energi aktivasi sekitar 83 kJ per mol

3. Pengujian stabilitas sampel tertinggal (*retained sample stability testing*)

Pengujian ini bersifat umum digunakan untuk setiap produk yang dipasarkan yang memerlukan data stabilitas. Sampel yang digunakan pada pengujian ini ditinggal atau disimpan pada ruang penyimpanan paling sedikit 1 bets per tahun. Apabila jumlah bets yang dipasarkan melebihi 50, disarankan untuk mengambil sampel stabilitas dari dua bets. Pada saat sediaan farmasi atau produk obat pertama kali diperkenalkan ke pasar, sampel stabilitas setiap bets dapat diambil, yang kemudian dapat dikurangi menjadi 2% hingga 5% dari bets yang dipasarkan. Pada pengujian stabilitas sampel tertinggal, sampel diuji pada interval yang telah ditentukan, yaitu jika suatu produk mempunyai umur simpan 5 tahun, maka secara konvensional diujikan sampel pada 3, 6, 9, 12, 18, 24, 36, 48, dan 60 bulan. Metode konvensional untuk memperoleh data stabilitas pada sampel tertinggal yang disimpan dikenal sebagai metode interval konstan. Pengujian stabilitas dengan melakukan evaluasi dari sampel yang beredar di pasar adalah metode modifikasi yang melibatkan pengambilan sampel yang sudah ada di pasar dan mengevaluasi stabilitas. Pengujian ini lebih realistis karena dapat mengetahui stabilitas sampel sediaan farmasi atau produk obat tidak hanya pada kondisi penyimpanan yang ideal tetapi juga pada kondisi pasar yang sebenarnya.

4. Pengujian stres suhu siklik (*cyclic temperature stress testing*)

Pengujian ini merupakan metode pengujian yang tidak rutin dilakukan untuk produk yang dipasarkan. Pada metode ini, uji tekanan suhu siklik dirancang berdasarkan

pengetahuan tentang sifat dan karakteristik produk sehingga dapat meniru kemungkinan kondisi penyimpanan di pasar. Periode siklus yang paling banyak dipertimbangkan adalah 24 jam karena menyesuaikan dengan ritme kehidupan sehari-hari adalah 24 jam, yang menggambarkan kondisi penyimpanan obat-obatan selama waktu tersebut. Pemilihan suhu minimum dan maksimum pada pengujian ini didasarkan pada faktor-faktor seperti suhu penyimpanan yang disarankan dan sifat degradasi kimia dan fisik tertentu dari produk tersebut. Pada pengujian ini sebanyak 20 siklus uji yang disarankan (Bajaj et al., 2012).

12.3.4 Waktu kadaluarsa dan umur simpan

Waktu kadaluarsa didefinisikan sebagai waktu yang dimiliki oleh sediaan farmasi atau produk dengan keadaan yang tetap stabil dari pertama kali dibuat dan disimpan dalam kondisi penyimpanan yang disarankan. Waktu kadaluarsa juga didefinisikan sebagai tanggal yang tertera pada wadah, label atau kemasan suatu produk obat yang menunjukkan waktu dimana suatu batch produk farmasi diharapkan tetap berada dalam spesifikasi umur simpan yang disetujui, apabila disimpan dalam kondisi yang ditentukan. Dengan kata lain, waktu kadaluarsa adalah batas waktu dimana kondisi produk farmasi tersebut tidak aman untuk dapat digunakan oleh pasien. Apabila sediaan farmasi atau produk obat tidak disimpan sesuai dengan instruksi dari pabriknya, produk tersebut diperkirakan akan terdegradasi lebih cepat. Sedangkan umur simpan adalah periode waktu dimana produk obat, jika disimpan dengan benar sesuai instruksi pabrik, akan tetap layak digunakan atau sebesar lebih dari 90% dari klaim potensi pada label (Bajaj et al., 2012)

DAFTAR PUSTAKA

- Peraturan Badan Pengawas Obat dan Makanan Persyaratan Mutu Suplemen Kesehatan, 2019.
- Bajaj, S., Sakhuja, N., & Singla, D. (n.d.). Stability Testing of Pharmaceutical Products. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2012(03), 129–138.
- Bhagyashree, P., Karishma, G., Sampada, A., Ankita, P., Pratibka, C., & Kailash, V. 2015. Recent Trends in Stability Testing of Pharmaceutical Products: A Review. *Research Journal of Pharmaceutical, Biological and Chemical Sciences*, 6(1), 1557–1569.
- Fadhilah, I. N., & Saryanti, D. (2019). Formulasi Dan Uji Stabilitas Fisik Sediaan Tablet Ekstrak Buah Pare (*Momordica charantia* L.) Secara Granulasi Basah. In *SMART MEDICAL JOURNAL* (Vol. 2, Issue 1).
- Himoudy, I. 2016. Preservatives and their role in Pharma and Clinical Research. *International Journal of Pharma Sciences and Scientific Research*, 2(4), 134–151. <https://doi.org/10.25141/2471-6782-2016-4.0134>
- Niazi, S. K. 2004. *HANDBOOK OF Pharmaceutical Manufacturing Formulations: Compressed Solid Products - Volume 1*.
- Oktami, E., Lestari, F., & Aprilia, H. 2021. Studi Literatur Uji Stabilitas Sediaan Farmasi Bahan Alam. *Prosiding Farmasi*, 7(1), 72–78.
- Pawar, H. A., Shenoy, A. V, Narawade, P. D., Soni, P. Y., Shanbhag, P. P., & Rajal, V. A. (n.d.). Preservatives from Nature: A Review. In *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research* (Vol. 78, Issue 2). www.eijppr.com

- Saputro, M. R., Windhu Wardhana, Y., & Wathoni, N. 2021. Stabilitas Hidrogel dalam Penghantaran Obat. *Majalah Farmasetika*, 6(5), 421.
<https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v6i5.35705>
- Shaikh, S. M., Doijad, R. C., Shete, A. S., & Sankpal, P. S. (n.d.). *A Review on: Preservatives used in Pharmaceuticals and impacts on Health*. 4.
- Vadas, E. B. 2010. Stability of Pharmaceutical Products. *The Science and Practice of Pharmacy*, 1, 988–989.

BAB 13

UJI BIOFARMASETIK PADA TABLET

Oleh Herliningsih

13.1 Pendahuluan

Uji disolusi yakni parameter uji biofarmasi penting yang dilaksanakan guna memverifikasi kemanjuran suatu obat selama pemberiannya. Disolusi mengacu pada proses pelepasan komponen aktif dalam suatu sediaan medis selama jangka waktu tertentu. Durasi yang diperlukan bergantung pada masing-masing monografi. (BPOM, 2014).

Sesuai pedoman Farmakope Indonesia, kriteria suatu obat aktif ataupun sediaan obat yang diperlukan meliputi uji waktu hancur ataupun uji disolusi. Kecukupan waktu hancur dalam tablet atau kapsul tidak menjamin kemanjuran sediaan oral padat. Perihal ini didukung oleh berbagai temuan penelitian yang menunjukkan potensi hasil terapi yang berbeda antara dua sediaan obat oral padat yang setara secara farmasi (*pharmaceutically equivalent*). Dari sudut pandang biofarmasi dan farmakokinetik, pokok bahasannya berkaitan dengan variasi laju kelarutan bahan kimia aktif (disebut disolusi) (Depkes RI, 2009).

13.2 Uji Disolusi

13.2.1 Pengertian Disolusi

Pengujian disolusi yakni teknik yang digunakan dalam pengembangan formulasi obat baru, serta dalam evaluasi kualitas produk obat. Perihal ini juga berfungsi sebagai sarana untuk menguji dampak potensial dari modifikasi pasca-persetujuan terhadap kinerja produk, dan untuk memperkirakan perilaku *in vivo* produk terapeutik. Pengujian disolusi berfungsi sebagai

alternatif yang layak terhadap pengujian bioekivalensi, khususnya di negara-negara miskin dengan kemampuan teknologi serta sumber daya yang terbatas guna penyelidikan *in vivo*, karena kepraktisan dan efektivitas biayanya. Studi disolusi melibatkan evaluasi pelepasan bahan aktif farmasi (API) dari formulasi obat dalam media disolusi yang sangat mirip dengan cairan gastrointestinal. Dengan melakukan uji disolusi *in vitro*, analisis kinerja penyerapan obat secara *in vivo* dapat dilakukan. Laju terjadinya disolusi dipengaruhi oleh berbagai faktor, salah satunya yakni komposisi media uji disolusi (Diaz *et al.*, 2016).

13.2.2 Prinsip Uji Disolusi

Pengujian disolusi memainkan peran penting dalam proses formulasi obat, karena melibatkan penilaian stabilitas produk yang diteliti, meningkatkan konsistensi batch produksi, dan memperkirakan bioavailabilitas *in vivo*. Adapun prinsip uji disolusi adalah:

1. Meningkatkan kemanjuran terapeutik dalam konteks pengembangan produk dan penilaian stabilitas.
2. Penilaian berkala terhadap kualitas manufaktur untuk menjamin konsistensi di berbagai batch produksi.
3. Pengukuran bioekivalen mengacu pada kemampuan untuk menghasilkan ketersediaan biologis yang serupa dari berbagai batch produksi yang berasal dari produsen yang sama ataupun berlainan.
4. Estimasi ketersediaan *in vivo*, seperti bioavailabilitas, merupakan aspek penting dalam prediksi ilmiah (Wicaksana and Rachman, 2018).

13.2.3 Peranan Uji Disolusi

Tujuan dari uji disolusi yang dilakukan terhadap formulasi farmasi adalah untuk menilai secara kuantitatif jumlah bahan aktif yang terlarut dalam volume pelarut tertentu dengan kondisi waktu,

suhu, serta penggunaan peralatan khusus yang telah ditentukan untuk mengevaluasi parameter kelarutan. Keterlibatan uji disolusi yakni:

1. Uji disolusi banyak digunakan dalam beberapa aplikasi industri, termasuk pengembangan produk baru, pengendalian kualitas, serta penilaian bioavailabilitas.
2. Pentingnya disolusi telah ditegaskan oleh kemajuan ilmu pengetahuan, termasuk penetapan peraturan biofarmasi.
3. Uji disolusi digunakan sebagai alat kendali mutu untuk menegakkan standar dalam pembuatan tablet.
4. Uji disolusi dilakukan guna mengetahui perilaku disolusi bahan aktif selama jangka waktu tertentu dengan menggunakan alat uji disolusi. Hal ini memungkinkan penentuan waktu paruh sediaan (dani, S.Pd.,2023)

13.2.4 Faktor- Faktor Yang Mempengaruhi Uji Disolusi

1. Kekuatan Pengadukan
Ketebalan lapisan difusi dipengaruhi oleh kecepatan pengadukan dan jenis alat pengaduk. Intensitas pengadukan yang lebih tinggi menghasilkan lapisan difusi yang lebih tipis sehingga menyebabkan waktu pelarutan komponen aktif dalam produk yang diuji menjadi lebih cepat.
2. Kondisi media disolusi
Beberapa faktor harus diperhatikan ketika mempertimbangkan parameter media disolusi mencakup: pH, suhu, viskositas, tegangan permukaan serta komposisi media disolusi.
3. Ada ataupun tidaknya gelembung udara
4. Instrumen yang diterapkan
5. Suhu larutan
6. Posisi sampel (BPOM, 2014).

13.2.5 Kecepatan Disolusi

Kecepatan disolusi mengacu pada total bahan aktif yang mampu larut dalam jangka waktu tertentu, dengan tetap mengikuti keadaan yang berlaku terkait antarmuka cair-padat, suhu, serta komposisi medium.

Laju disolusi obat secara *in vitro* memberikan pengaruh beberapa faktor, yakni:

1. Sifat fisika kimia obat

Laju disolusi obat dapat dipengaruhi oleh berbagai parameter fisikokimia, contohnya bentuk kristal, bentuk hidrat solvasi serta kompleksasi serta ukuran partikel.

2. Formulasi Sediaan

Formulasi sediaan meliputi bentuk sediaan, komponen pelengkap, serta proses pengolahan. Berbagai faktor bisa mempengaruhi laju terjadinya disolusi, termasuk kecepatan terjadinya disintegrasi, potensi interaksi obat dengan eksipien, serta kekerasan serta porositas formulasi.

3. Alat uji disolusi serta parameter uji

Pengaruh lingkungan selama percobaan, termasuk faktor-faktor contohnya kecepatan pengadukan, suhu sedang, dan metode pengujian yang digunakan, secara signifikan mempengaruhi faktor khusus ini. Agitasi mempengaruhi dispersi partikel yang bersentuhan dengan pelarut. Kelarutan bahan kimia aktif dipengaruhi oleh suhu medium (Wicaksana and Rachman, 2018).

13.3 Media Disolusi

Media disolusi yang diterapkan yakni kondisi cair yang mencirikan kondisi fisiologis cairan lambung dan usus. Kondisi pH media lambung dan usus menunjukkan perbedaan. Formulasi cairan lambung simulasi puasa yang memiliki pH 1,2 ditandai dengan komposisinya yang sederhana. Keadaan lambung sangat dipengaruhi oleh komposisi spesifik dan jumlah makanan yang

dikonsumsi selama periode non-puasa. Cairan Usus Simulasi (*Simulated Intestinal Fluid*) yakni larutan buffer dengan konsentrasi 0,05 M, terdiri dari kalium dihidrogen fosfat. Nilai pH larutan buffer ini ditentukan sebesar 6,8, yang terletak dalam kisaran nilai pH khas yang diamati di lingkungan usus (dani, S.Pd., no date)

13.3.1 Jenis Media Disolusi

Pemilihan media disolusi berdasarkan dengan karakteristik bahan aktif yang diteliti. Monograf untuk setiap sediaan memberikan daftar lengkap media disolusi. Ada beberapa jenis media disolusi di antaranya:

1. Larutan asam klorida pH ± 1
2. Larutan dapar pH 3-5, yakni dapar asetat
3. Larutan dapar fosfat pH 5,8; 6,8; 7,2; 7,4
4. Larutan netral pH 6- 7,5, yakni: cairan usus buatan
5. Larutan surfaktan dalam air, yakni: natrium lauril sulfat 0,00054% dalam air.
6. Cairan lambung buatan (tanpa ataupun dengan enzim)
7. Cairan usus buatan (tanpa ataupun dengan enzim)
8. Air (BPOM, 2014).

13.3.2 Menghilangkan Gas/Udara Terlarut Dari Media Disolusi

Kehadiran gas atau udara terlarut dalam media pelarut berpotensi menyebabkan perubahan pH. Oleh karena itu, sangat penting untuk menghilangkan gas terlarut sebelum melakukan uji disolusi.

Ada beberapa faktor yang perlu dipertimbangkan untuk mengecualikan gas atau udara terlarut dari media disolusi:

1. Air dipanaskan hingga mencapai titik didih dengan durasi 10 menit. Selanjutnya ditutup dan dibiarkan dingin. Air telah mencapai kondisi siap untuk dimanfaatkan dalam pembuatan media disolusi.

2. Penggunaan ultrasonik dengan durasi 15 menit.
3. Media diaduk perlahan dan dipanaskan hingga suhu 41°C. Selanjutnya disaring menggunakan ayakan yang porositasnya sama atau kurang dari 0,45µm. Terakhir, media diaduk dengan keras dalam kondisi vakum selama 5 menit (BPOM, 2014).

13.4 Pengambilan Sampel

Pengambilan sampel dilaksanakan pada lokasi yang berjarak sama antara permukaan media disolusi serta bagian atas keranjang berputar ataupun dayung bergerak. Selain itu, titik pengambilan sampel ditempatkan pada jarak minimal 1 cm dari dinding labu disolusi.

Pengambilan sampel dilaksanakan pada waktu yang telah ditetapkan, berdasarkan dengan waktu yang tertera pada tiap-tiap monografi, dengan toleransi $\pm 2\%$ (BPOM, 2014).

13.5 Prosedur Uji Disolusi

13.5.1 Tahapan Disolusi

Pengujian disolusi adalah metode yang digunakan untuk mengukur jumlah total obat yang telah terlarut selama jangka waktu tertentu. Tahapan disolusi yakni:

1. Pembebasan bahan aktif dalam sediaan melalui disintegrasi (disintegrasi)
2. Disolusi dari obat (tahapan melarutnya partikel obat) dalam medium cair.

13.5.2 Alat Uji Disolusi

Adanya beberapa instrumen uji disolusi dengan bermacam tipe, yakni:

1. Instrumen uji disolusi sesuai pernyataan Farmakope Indonesia edisi 4:
 - a. Instrumen uji disolusi tipe keranjang (basket)

- b. Instrumen uji disolusi tipe dayung (*paddle*)
- 2. Instrumen uji pelepasan obat (USP 29, NF 24):
 - a. Instrumen uji pelepasan obat mencakup keranjang (*basket*)
 - b. Instrumen uji pelepasan obat mencakup dayung (*Paddle*)
 - c. Instrumen uji pelepasan obat mencakup *reciprocating cylinder*
 - d. Instrumen uji pelepasan obat mencakup *flow through cell*.

Pengukuran uji disolusi dilaksanakan pengadukan dengan 6 tablet dengan instrumen uji disolusi yang mana pada gambar berikut yakni:

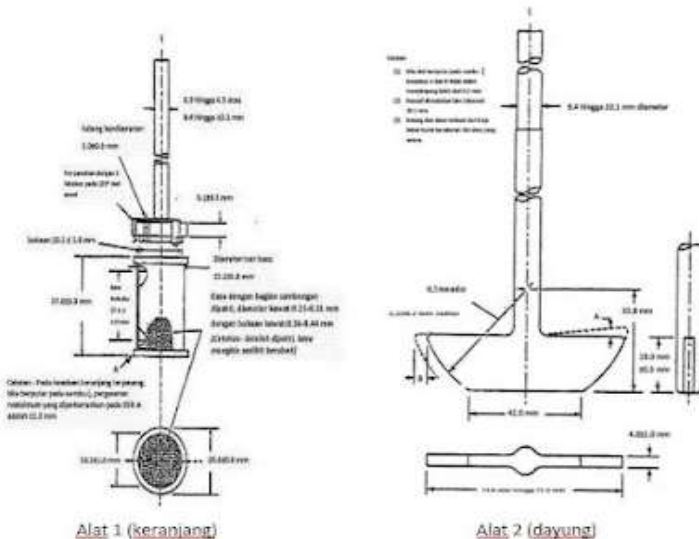


Gambar 13.1. Alat Uji Disolusi Tablet (Erweka)
(Sumber: (*website*, 2023))

Disolusi mengacu pada proses fisiologis di mana senyawa aktif dilarutkan dalam sistem pencernaan. Kecepatan penyerapan obat di saluran cerna berhubungan langsung dengan kecepatan disolusi tablet. Pencapaian aktivitas farmakologis yang cepat dalam tubuh memerlukan pelarutan obat yang cepat. Menurut

Farmakope Amerika Serikat (USP), terdapat total tujuh model peralatan uji pelarutan yang berbeda. Namun, dua jenis yang paling umum digunakan dikategorikan sebagai instrumen uji disolusi jenis I (keranjang/basket) serta instrumen uji disolusi jenis II (dayung/ *peddle*). Model instrumen jenis I serta II yakni:

1. Putar bagian bawah tabung reaksi disolusi yang berisi media uji disolusi ketika suhu 37°C.
2. Formulasi obat ditempatkan dalam wadah ataupun segera dimasukkan ke dalam tabung reaksi disolusi.
3. Media uji disolusi diaduk dengan cara memutar dayung ataupun keranjang.
4. Sampel dikumpulkan pada interval waktu tertentu, serta konsentrasi obat terlarut diukur menggunakan spektrofotometer UV ataupun kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC).



Gambar 13.2. Alat Uji Disolusi Tablet Jenis 1 (Keranjang) dan Jenis 2 (Dayung/ *peddle*)
 Sumber: (Depkes RI, 2009)

Pengaturan yang dilaksanakan pada tahapan uji disolusi guna metode dayung (alat uji teknis II) yakni:

1. Volume medium 900 ml (ataupun 500 ml) ketika suhu 37°C , dengan menerapkan media 0,01 M HCl, dapar fosfat 4,0- 7,0.
2. Kecepatan putar 50- 150 rpm
3. Setiap 6 bulan dilaksanakan kalibrasi.

13.6 Metodologi Disolusi

Metodologi disolusi mencakup berbagai faktor, seperti pemilihan wadah, kondisi suhu, volume media pelarutan, posisi pengambilan sampel, waktu pengambilan sampel, serta penilaian kadar zat terlarut.

1. Wadah

Wadah mengacu pada suatu benda atau wadah yang digunakan untuk menampung atau menyimpan sesuatu.

Ukuran dan bentuk wadah yang digunakan untuk uji disolusi menunjukkan variabilitas. Berbagai jenis wadah dapat digunakan, termasuk gelas kimia, labu alas bulat, dan labu khusus contohnya sel dialisis. Penggunaan wadah kaca dengan dasar bulat direkomendasikan untuk mencapai dispersi butiran yang seragam ke seluruh sisi gelas kimia. Hal ini memastikan tercapainya hasil pelarutan yang homogen.

2. Suhu

Proses disolusi suatu zat dipengaruhi oleh suhu di dalam wadah, karena kelarutan suatu bahan kimia bergantung pada suhu. Oleh sebab itu, suhu pada wadah pelarutan harus mematuhi kriteria yang ditentukan dan tetap terkendali (dani, S.Pd., 2023)

13.7 Interpretasi Data Uji Disolusi

Sesuai pedoman yang dituangkan dalam Farmakope Indonesia V, data uji disolusi tablet lepas yakni: Kecuali ditentukan lain dalam setiap monografi, kriteria dianggap terpenuhi apabila jumlah zat aktif terlarut dari satuan sediaan yang dilakukan pengujian berdasarkan dengan tabel penerimaan 1 (tabel 14.1). Pengujian sebaiknya dilakukan dalam tiga tahap, kecuali hasil tahap S1 dan S2 memenuhi persyaratan yang ditentukan. Variabel Q mewakili jumlah bahan aktif terlarut, contohnya yang ditunjukkan pada setiap monografi, dan dinyatakan sebagai persentase dari kandungan yang tercantum pada label. Nilai 5%, 15%, serta 25% yang ditampilkan dalam tabel sesuai dengan persentase relatif terhadap konten yang disebutkan pada label, sehingga memberikan arti yang setara dengan Q.

Table 13.1. Penerimaan 1 Uji Disolusi Tablet Pelepasan Segera

Tahap	Jumlah Yang di Uji	Kriteria Penerimaan
S1	6	Setiap unit stok sediaan tidak kurang Q+ 5%
S2	6	Rata- rata dari 12 unit dilambangkan sebagai S1+S2, harus sama dengan atau lebih besar dari Q, dan tidak ada satu unit pun yang lebih kecil dari Q-15%.
S3	12	Rata-rata dari 24 unit (S1+S2+S3) yakni lebih besar atau sama dengan Q. Selain itu, paling banyak terdapat 2 satuan yang lebih kecil dari Q-15%, dan tidak ada satuan yang lebih kecil dari Q-25 %.

Sumber: (Depkes RI, 2009)

Tabel 13.2. Penerimaan 2 Untuk *Prooed* Sample

Tahap	Jumlah Yang di Uji	Kriteria Penerimaan
S1	6	Konsentrasi rata-rata senyawa aktif terlarut tidak kurang dari $Q+10\%$
S2	6	Konsentrasi rata-rata zat aktif terlarut ($S1+S2$) setara ataupun lebih besar dari $Q+5\%$.
S3	12	Konsentrasi rata-rata zat aktif terlarut ($S1+S2+S3$) setara dengan ataupun lebih besar dari Q .

Sumber: (Depkes RI, 2009)

DAFTAR PUSTAKA

- BPOM. 2014. 'Pedoman Uji Disolusi dan Tanya Jawab', *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952, pp. 5–24.
- dani, S.Pd., M.S. dkk. 2023. *Biofarmasetika tablet*. Available at: [https://books.google.co.id/books?id=M0BgEAAAQBAJ&pg=PA154&lpg=PA154&dq=uji+biofarmasetika+pada+tablet&source=bl&ots=bTyKSTbzH6&sig=ACfU3U1kCFukp9sLYyWWBvEM8h6AD3B20w&hl=en&sa=X&ved=2ahUKEwjiv8fS65-](https://books.google.co.id/books?id=M0BgEAAAQBAJ&pg=PA154&lpg=PA154&dq=uji+biofarmasetika+pada+tablet&source=bl&ots=bTyKSTbzH6&sig=ACfU3U1kCFukp9sLYyWWBvEM8h6AD3B20w&hl=en&sa=X&ved=2ahUKEwjiv8fS65-BAxWoTmwGHRzCD1k4RhDoAXoECagQAw#v=onepage&q&f=false) BAxWoTmwGHRzCD1k4RhDoAXoECagQAw#v=onepage&q&f=false (Accessed: 11 September 2023).
- Depkes RI, I. 2009. 'Suplemen I Farmakope Indonesia Edisi IV', *Kementerian Kesehatan Republik Indonesia*, p. 1470.
- Diaz, D.A. *et al.* 2016. 'Dissolution Similarity Requirements: How Similar or Dissimilar Are the Global Regulatory Expectations?', *AAPS Journal*, 18(1), pp. 15–22. Available at: <https://doi.org/10.1208/s12248-015-9830-9>.
- website (no date). Available at: <https://www.google.com/url?sa=i&url=https%3A%2F%2Ffarmasiindustri.com%2Fcpob%2Fdisolusi-dayung-dan-basket.html&psig=AOvVaw0BLDEFwNK3rozYKZY-zi4o&ust=1694402511251000&source=images&cd=vfe&opi=89978449&ved=0CBAQjRxqFwoTCODomq-Ln4EDFQAAAAAdAAAAABAE>.
- Wicaksana, A. and Rachman, T. 2018. 済無No Title No Title No Title, *Angewandte Chemie International Edition*, 6(11), 951–952. Available at: <https://medium.com/@arifwicaksanaa/pengertian-use-case-a7e576e1b6bf>.

BAB 14

VALIDASI PROSES PEMBUATAN TABLET

Oleh Mega Yulia

14.1 Validasi

Validasi adalah sebuah konsep yang terus berkembang sejak kemunculan formal pertamanya di Amerika Serikat pada tahun 1978. Konsep validasi telah berkembang selama bertahun-tahun mencakup berbagai kegiatan mulai dari metode analisis yang digunakan untuk mengontrol kualitas zat obat dan produk obat hingga proses yang terkomputerisasi yang dilakukan untuk uji klinis dan merupakan langkah penting dalam memperoleh dan mempertahankan kualitas produk akhir (Jain K, 2018).

Validasi adalah salah satu bagian yang termasuk dalam manajemen risiko. Proses validasi dilakukan untuk memastikan suatu proses produksi meliputi secara menyeluruh kegiatan pengolahan hingga kegiatan pengemasan akan menghasilkan produk yang berkualitas dan bermutu sesuai referensi. FDA (*Food and Drug Administration*) mendefinisikan validasi adalah suatu proses menjamin bahwa kegiatan yang dilakukan akan menghasilkan produk yang konsisten yang memenuhi spesifikasi dan karakteristik kualitas tertentu yang terdokumentasikan. Sedangkan menurut EMEA (*European Medicines Agency*), proses validasi dapat didefinisikan sebagai suatu bukti terdokumentasi bahwa proses yang dioperasikan dalam parameter yang telah ditetapkan, sehingga

menghasilkan produk medis yang memenuhi spesifikasi dan standar kualitas yang telah ditentukan (Chandan S, 2013).

14.2 Alasan Melakukan Validasi

Terdapat beberapa alasan dilakukannya validasi yaitu (Chandan S, 2013):

1. Adanya produk baru.
2. Adanya perubahan tempat produksi.
3. Adanya perubahan ukuran bets.
4. Adanya perubahan peralatan.
5. Adanya perubahan proses dalam memproduksi produk yang telah ada.
6. Adanya perubahan komposisi atau komponen.
7. Adanya perubahan parameter kontrol.
8. Jaminan kualitas.
9. Pengurangan biaya.
10. Peraturan Pemerintah.

14.3 Manfaat Validasi

Validasi dilakukan untuk mendapatkan manfaat diantaranya (Chandan S, 2013) :

1. Konsisten *output* atau produk yang dihasilkan.
2. Mengurangi risiko penolakan dan pengerjaan ulang.
3. Mengurangi atau menghindari adanya keluhan tentang kegagalan terkait proses.
4. Mengurangi proses pengujian dari produk.
5. Investigasi yang lebih cepat dan akurat.
6. Memudahkan peningkatan skala produksi.
7. Perawatan peralatan lebih mudah.
8. Meningkatkan kesadaran pekerja terhadap standar proses produksi.

14.4 Jenis Validasi

Secara umum validasi proses dilakukan saat produk belum dipasarkan (validasi prospektif). Jika hal tersebut tidak memungkinkan untuk dilakukan maka validasi juga dapat dilaksanakan pada saat proses produksi dilakukan (validasi konkuren). Proses yang telah terlaksana sebaiknya juga dilakukan validasi (validasi retrospektif). Fasilitas, peralatan dan sistem yang digunakan sebaiknya juga telah terqualifikasi dan metode analisis telah divalidasi. Personal yang memvalidasi sebaiknya telah mendapatkan pelatihan. Sebaiknya dilakukan evaluasi pada fasilitas, peralatan dan sistem secara berkala untuk memastikan semuanya masih dapat bekerja dengan baik (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2006).

14.4.1 Validasi Prospektif

Validasi prospektif mewakili semua kegiatan yang dilakukan sebelum produksi obat dimulai (Lendvai, 2018). Validasi prospektif ini bertujuan untuk membuktikan atau menunjukkan bahwa proses akan berjalan sesuai dengan protokol validasi yang telah disiapkan (Sumeet S, 2013).

Dalam validasi prospektif dilakukan validasi terhadap uraian singkat proses, ringkasan tahapan proses pembuatan yang harus dievaluasi, spesifikasi produk jadi yang akan diluluskan, daftar peralatan yang selalu dilakukan pemantauan serta pencatatan dari hasil kalibrasinya, daftar metoda analisis yang digunakan, pola pengambilan sampel, metode pencatatan dan evaluasi, tanggung jawab dan fungsi serta jadwal yang akan diusulkan (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2006).

Dengan melakukan proses produksi sesuai dengan prosedur yang telah disetujui maka bisa dapat diproduksi secara rutin. Untuk evaluasi secara umum dibutuhkan 3 batch secara berurutan yang memenuhi syarat validasi. Jika batch yang diproduksi akan dipasarkan, maka proses produksi juga harus memenuhi persyaratan CPOB (Cara Pembuatan Obat yang Baik)

dalam proses pembuatannya (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2006).

14.4.2 Validasi Konkuren

Dalam hal tertentu, proses produksi yang telah dilakukan secara rutin maka dapat dilakukan proses produksi tanpa harus divalidasi terlebih dahulu (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2006). Jadi validasi konkuren dilakukan selama tahap produksi. Proses produksi dapat dimulai berdasarkan hasil validasi prospektif. Tiga batch pada skala produksi pertama harus dipantau dengan sangat hati-hati. Validasi konkuren dilakukan ketika (Bhakar, 2023) :

1. Sebuah produk baru telah divalidasi secara prospektif.
2. Tidak ada perubahan dalam proses pembuatan dan dampak perubahan dalam proses pembuatan dan perubahan tidak signifikan.
3. Jika terjadi perubahan pemasok bahan baku pada formula.

14.4.3 Validasi Retrospektif

Untuk proses yang sudah terjadi maka dapat dilakukan validasi retrospektif. Tetapi validasi ini tidak dapat dilakukan jika terjadi perubahan pada prosedur pembuatan, formula dan juga alat yang digunakan dalam proses produksi tablet.

Validasi ini dilakukan berdasarkan histori produksi suatu produk jadi. Pada validasi dibutuhkan suatu protokol validasi dan juga laporan hasil evaluasi data yang digunakan untuk mendapatkan kesimpulan dan juga rekomendasi. Sumber data yang digunakan yaitu secara komprehensif termasuk rekaman pengawasan proses, catatan penggantian personil, buku log perawatan alat, data produk jadi termasuk catatan data tren dan hasil uji stabilitas, studi kapabilitas proses, catatan pengemasan bets dan catatan pengolahan bets. Pemilihan bets untuk dijadikan sampel dalam validasi retrospektif seharusnya dapat mewakili

semua bets yang diproduksi dalam satu periode yang sama. Sampel pertinggal dibutuhkan jika suatu saat dibutuhkan pengujian tambahan pada bets yang dilakukan validasi retrospektif sehingga didapatkan data yang akurat. Secara umum untuk melakukan validasi retrospektif diperlukan data dari 10-30 bets secara berurutan agar diperoleh nilai konsistensi prosesnya (Badan Pengawas Obat dan Makanan, 2006).

14.5 Validasi Tablet

Validasi proses untuk sediaan padat meliputi beberapa parameter, yaitu (Jain K, 2018) :

1. Pencampuran kering (*mixing*) atau *blending*
2. Granulasi (*granulation*)
3. Penggilingan basah (*wet milling*)
4. Pengeringan (*drying*)
5. Pencampuran (*blending*)
6. Kompresi (*compression*)
7. Pelapisan (*coating*)

14.5.1 Pencampuran kering (*mixing*) atau *blending*

Bahan-bahan yang memiliki sifat fisik yang mirip akan lebih mudah membentuk campuran atau paduan yang seragam dan tidak mudah memisah seperti jika mencampurkan bahan dengan sifat yang berbeda jauh. Beberapa faktor yang mempengaruhi proses *mixing* dan *blending* adalah (Jain K, 2018) :

1. Teknik pencampuran
2. Kecepatan pencampuran
3. Waktu pencampuran

Waktu pencampuran tergantung pada teknik dan kecepatan pencampuran. Jika bahan dicampur berlebihan, ini akan mengakibatkan *demixing* atau pemisahan bahan. *Demixing* dapat terjadi karena perbedaan sifat fisik (misalnya, distribusi ukuran partikel dan densitas).

4. Keseragaman obat

Keseragaman kandungan biasanya dilakukan untuk menentukan keseragaman obat di seluruh campuran. Untuk merepresentatifkan sampel maka sampel harus diambil di seluruh campuran. Teknik pengambilan sampel dan penanganan materi merupakan poin kunci dalam memperoleh hasil keseragaman sampel yang valid. Untuk campuran akhir (campuran sebelum kompresi), sampel yang diambil harus setara dengan berat satu tablet.

5. Keseragaman eksipien

Selain keseragaman obat, eksipien harus seragam dalam granulasi atau campuran. Terdapat dua eksipien utama yaitu (Jain K, 2018) :

a) Lubrikan atau pelumas : Lubrikan perlu didistribusikan secara merata dalam campuran atau granulasi untuk kompresi kecepatan tinggi. Distribusi pelumas yang tidak merata dapat mengakibatkan masalah pengambilan dan lengket selama kompresi. Ini juga dapat menyebabkan kelarutan tablet menjadi rendah karena pelumas yang berlebihan di beberapa tablet.

b) Pewarna : Pewarna perlu didistribusikan secara merata dalam campuran sehingga tablet memiliki penampilan yang seragam (misalnya, warnavdan intensitas tablet). Zat pewarna mungkin perlu disaring terlebih dahulu atau didispersikan secara lebih merata dalam campuran sebelum pengempaan untuk menghindari bercak atau bayangan warna.

6. Kapasitas peralatan

Kepadatan material akan mempengaruhi kapasitas peralatan. Jika suatu eksipien dalam formulasi mempengaruhi densitas campuran akhir lebih besar daripada bahan lainnya, maka densitas eksipien tersebut

dapat dijamin. Uji beban dengan ukuran berbeda dalam mixer/blender (misalnya, 30, 50, dan 70% dari volume) untuk pencampuran. Pengisian daya blender yang kurang atau berlebihan dapat mengakibatkan distribusi pelumas obat atau tablet yang buruk.

14.5.2 Granulasi (*granulation*)

Granulasi adalah proses pembesaran ukuran, dimana partikel bubuk dikumpulkan bersama untuk membentuk partikel terstruktur yang lebih besar (Hapgood KAP, 2011). Secara umum pembuatan tablet dapat dibuat dengan tiga metode, yaitu sebagai berikut (Zaman NN, 2020):

1. Metode Granulasi Basah

Metode ini biasa digunakan untuk bahan yang tahan panas dan lembab, memiliki kompresibilitas dan sifat alir yang buruk. Dengan dilakukan metode granulasi basah ini maka diharapkan dapat meningkatkan sifat kompresibilitas dan sifat alirnya menjadi lebih baik sehingga dihasilkan massa cetak yang lembab setelah dicampurkan antara zat aktif dan eksipien yang pada akhirnya dapat menghasilkan tablet yang tidak mudah rapuh.

2. Metode Granulasi Kering

Metode ini digunakan untuk bahan yang bersifat tidak tahan terhadap panas dan kelembaban (termolabil) juga bahan yang memiliki sifat kompresibilitas dan sifat alir yang cenderung buruk. Metode ini dilakukan dengan cara penekanan massa serbuk dengan menggunakan tekanan yang tinggi sehingga partikel ukuran besar (*slug*). Selanjutnya tablet digiling dan diayak sehingga diperoleh granul dengan ukuran yang diinginkan. Keuntungan dilakukan metode ini adalah tidak dibutuhkan panas dan kelembaban sehingga cocok untuk senyawa termolabil.

3. Metode Kempa Langsung

Metode ini dilakukan dengan cara dilakukan pengempaan langsung dengan kecepatan tinggi zat aktif dan eksipien tanpa melewati proses granulasi terlebih dahulu. Metode ini merupakan metode yang paling murah dan mudah dilakukan karena dalam proses pembuatannya dapat menggunakan peralatan cetak tablet konvensional, prosedur kerja yang singkat dan bahan tambahan yang dibutuhkan mudah untuk didapat. Namun metode ini memiliki kekurangan yaitu hanya dapat dilakukan untuk obat dengan dosis yang kecil serta massa cetak harus memiliki sifat alir yang baik.

14.5.3 Penggilingan basah (*wet milling*)

Pada granulasi basah perlu dilakukan penggilingan untuk meningkatkan proses pengeringan granul. Butiran basah granul yang memiliki agregat yang luas dapat menyebabkan pengeringan yang tidak efisien (dimana waktu pengeringan lama atau granul yang kering sebagian). Faktor yang perlu diperhatikan adalah dalam penggilingan basah adalah (Jain K, 2018) :

1. Ukuran dan kapasitas peralatan : alat penggilingan harus cukup besar untuk memisahkan seluruh adonan.
2. Ukuran ayakan : ayakan harus cukup kecil untuk menghilangkan gumpalan bahan yang besar, tetapi tidak terlalu kecil yang dapat menyebabkan pengeringan granulasi menjadi lebih cepat.
3. Kecepatan penggilingan : Kecepatan harus cukup untuk menghilangkan material secara efisien tanpa menyebabkan peralatan cepat rusak.

14.5.4 Pengeringan (*drying*)

Beberapa teknik pengeringan seperti menggunakan *microwave*, *tray* atau *fluid bed*. Jenis teknik pengeringan dipilih disesuaikan dengan sifat obat dan ketersediaan alat. Mengubah teknik pengering dapat mempengaruhi sifat tablet seperti kekerasan, disintegrasi, disolusi, dan stabilitas. Kadar air dari granulasi kering perlu ditentukan. Kadar air yang tinggi dapat menyebabkan tablet terlepas atau menempel pada permukaan alat cetak tablet (bagian *punch*) dan akan menyebabkan stabilitas kimia yang buruk dari tablet akibat terjadinya hidrolisis. Granulasi yang terlalu kering dapat menghasilkan granul dengan tingkat kekerasan dan kerapuhan yang buruk. Analisis kadar air dapat dilakukan dengan menggunakan teknik *loss-on-drying* konvensional atau teknik yang lebih canggih seperti spektroskopi inframerah dekat (NIR).

14.5.5 Pencampuran (*blending*)

Langkahnya ini merupakan suatu langkah pencampuran butiran granul dengan bahan lainnya. Tujuannya untuk mendapatkan distribusi yang seragam. Magnesium stearate dan Talk (sebagai lubrikan) misalnya ditambahkan untuk mendapatkan sifat alir dan anti adhesi yang baik. Kecepatan dan waktu pencampuran merupakan variabel penting dalam proses ini. Waktu pencampuran adalah waktu kritis karena jika waktu pencampuran kurang akan menghasilkan distribusi obat yang tidak seragam dan aliran yang buruk, sedangkan waktu pencampuran yang lama akan menghasilkan *demixing* yang menyebabkan distribusi obat tidak seragam dan peningkatan waktu hancur. Pencampuran yang tepat dapat ditetapkan dengan melakukan evaluasi terhadap keseragaman & RSD (relatif standar deviasi) obat di semua interval waktu, setelah 20, 25 & 30 menit sesuai protokol (Karumuri, 2012).

14.5.6 Kompresi (*compression*)

Langkah ini melibatkan konversi bahan campuran menjadi tablet sesuai spesifikasi. Berikut adalah variabel yang dipertimbangkan untuk dipelajari selama proses kompresi seperti ketebalan tablet, kecepatan mesin (10 - 20 RPM) dan isi hopper. Selanjutnya parameter dibawah ini dijadikan sebagai parameter berkala dalam proses kompresi tablet (Karumuri, 2012) :

1. Nilai disolusi pada ketebalan yang berbeda
2. Penampilan
3. Berat kelompok
4. Variasi berat individu
5. Kekerasan
6. Kerapuhan
7. Disintegrasi
8. Ketebalan
9. Disolusi dengan kecepatan berbeda
10. Keseragaman bobot pada kecepatan yang berbeda
11. Pengujian dengan kecepatan berbeda

14.5.7 Pelapisan (*coating*)

Ada beberapa tujuan kenapa suatu tablet dilapisi, seperti untuk tujuan stabilitas, penyamaran rasa, pelepasan terkendali, identifikasi produk dan tujuan estetika. Pelapisan tablet dapat dilakukan dengan beberapa teknik berbeda misalnya salut gula (*sugar coating*), salut film (*film coating*), dan *enteric coating* (Ankit G, 2012). Salut film telah menjadi teknik yang paling umum selama beberapa tahun terakhir. Indikator utama yang perlu dipertimbangkan untuk pelapisan tablet adalah sebagai berikut (Jain K, 2018):

1. Sifat-sifat tablet
2. Jenis peralatan
3. Kecepatan pan

4. Tingkat penyemprotan
5. Aliran tablet
6. Suhu
7. Tingkat sisa pelarut

Untuk parameter yang diuji dalam proses pelapisan yaitu (Jain K, 2018) :

1. Lapisan retak atau terkelupas
2. Kekasaran permukaan
3. Keseragaman warna

14.6 Protokol Proses Validasi Tablet

Tabel 14.1. Protokol proses validasi tablet (Karumuri, 2012)

No	Protokol Proses Validasi Tablet
1	Objektif
2	Tim Validasi dan tanggung jawab
3	Lingkup protokol
4	Formula manufaktur
5	Diagram alur proses
6	Dasar pemikiran pemilihan langkah dan parameter proses yang akan divalidasi
7	Respon terukur dan kriteria penerimaan
8	Prasyarat untuk validasi proses
9	Detail hasil
10	Uji umum untuk bahan baku
11	Daftar dan kualifikasi peralatan yang digunakan
12	Prosedur pembuatan dan pengambilan sampel
	1. Penyaringan
	2. Pencampuran kering
	3. Diagram titik sampling

No	Protokol Proses Validasi Tablet
	4. Granulasi
	5. Pengeringan
	6. Diagram titik sampling
	7. Pencampuran
	8. Diagram titik sampling
	9. Kompresi
	10. Pelapisan
	11. Diagram titik sampling
	12. Profil disolusi
	13. Pengepakan
	14. Uji stabilitas
13	Laporan proses validasi
	1. Hasil pengujian bahan baku
	2. Pencampuran kering
	3. Granulasi
	4. Pengeringan
	5. Pencampuran
	6. Kompresi
	7. Pelapisan
	8. Profil disolusi
	9. Pengemasan
	10. Detail hasil
	11. Laporan produk jadi
	12. Laporan stabilitas
14	Diskusi
15	Rencana selanjutnya

DAFTAR PUSTAKA

- Ankit G, A. B. 2012. Tablet Coating Techniques : Concepts and Recent Trends. *International Research Journal of Pharmacy* 3 (9), 50-58.
- Badan Pengawas Obat dan Makanan. 2006. *Pedoman Cara Pembuatan Obat yang Baik*. Jakarta: Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- Bhakar, N. 2023, March 29. *4 Type Process Validation in Pharmaceutical FDA 2023*. Retrieved August 16, 2023, from Pharma Guddu: <https://pharmaguddu.com/process-validation-pharmaceutical/>
- Chandan S, R. A. 2013. An Overview of Industrial Process Validation of Tablets. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 3 (3), 175-183.
- Hapgood KAP, L. J. 2011. Wet Granulation Processes. In *Chemical Engineering in the Pharmaceutical Industry: R&D to Manufacturing* (pp. 757-780). New York: John Wiley & Sons, Inc.
- Jain K, M. B. 2018. Process validation of tablet dosage form: A comprehensive review. *The Pharma Innovation Journal*, 7(3): 433-438.
- Karumuri, S. 2012. *Dissertation : Process Validation of Griseofulvin Tablets*. Tamil Nadu, India: Medical University Chennai.
- Lendvai, A. 2018. Validation – a brief introduction. *GeoPatterns*, Vol. 3, Issue 1, 10-15.
- Sumeet S, S. G. 2013. Process Validation In Pharmaceutical Industry : An Overview. *Journal of Drug Delivery & Therapeutics* 3(4), 184-188.
- Zaman NN, I. S. 2020. Metode Pembuatan dan Kerusakan Fisik Sediaan Tablet. *Majalah Farmasetika*, 5 (2), 82-93.

BIODATA PENULIS



Ernoviya

Dosen Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Medan

Penulis lahir di Bukittinggi tanggal 28 November 1974. Penulis adalah dosen tetap pada Jurusan Farmasi Poltekkes Kemenkes Medan. Menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi dan Profesi Apoteker pada Fakultas Farmasi Universitas Sumatera Utara, kemudian melanjutkan S2 Farmasi pada Fakultas yang sama

BIODATA PENULIS



Maria Elvina Tresia Butar-Butar, M. Farm.

Dosen Program Studi S-1 Farmasi
STIKES Dirgahayu Samarinda

Penulis lahir di Samarinda tanggal 17 April 1995. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S-1 Farmasi di STIKES Dirgahayu Samarinda. Menyelesaikan pendidikan S-1 pada Jurusan Farmasi dan melanjutkan S-2 pada Jurusan Ilmu Farmasi dengan Kelompok Keilmuan Farmasetika dan Teknologi Farmasi. Penulis memfokuskan bidang riset mengenai modifikasi molekular obat, karakterisasi material obat, dan pengembangan formulasi sediaan farmasi.

BIODATA PENULIS



Apt. Istianatus Sunnah, S.Farm., M.Sc

Dosen Program Studi Farmasi

Fakultas Kesehatan Universitas Ngudi Waluyo Ungaran

Penulis lahir di Kudus tanggal 29 Oktober 1977. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi Fakultas Kesehatan Universitas Ngudi Waluyo Ungaran. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Program Studi Farmasi Universitas Wahid Hasyim Semarang, Pendidikan profesi Apoteker di Universitas Islam Indonesia dan melanjutkan S2 di Ilmu Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Penulis pernah bekerja di Instalasi Farmasi Rumah Sakit sebagai Kepala Bagian Instalasi Farmasi Rawat Inap yang salah satu sebagai apoteker farmasi klinis dalam Handling Sitostatika. Saat ini penulis mengajar dalam bidang peminatan Farmasetika dan Teknologi Farmasi Prodi Farmasi Universitas Ngudi Waluyo Ungaran.

BIODATA PENULIS



apt. Agitya Resti Erwiyani, S.Farm., M.Sc.

Dosen Program Studi Farmasi
Fakultas Kesehatan Universitas Ngudi Waluyo

Penulis lahir di Salatiga tanggal 10 Agustus 1987. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi Fakultas Kesehatan, Universitas Ngudi Waluyo. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Program Studi Farmasi Universitas Muhammadiyah Surakarta dan melanjutkan S2 pada Program Studi Ilmu Farmasi Universitas Gadjah Mada. Penulis menekuni bidang Menulis.

BIODATA PENULIS

apt. Arif Wijayanto, S. Farm., M. Farm.

Dosen pengajar program studi S1 Farmasi IIK Strada Indonesia
Kediri

apt. Arif Wijayanto, S. Farm., M. Farm. Lahir di Kota Madiun, 10 Februari 1978 dan telah menempuh pendidikan SDN Pangongangan 04 Kota Madiun lulus 1990 kemudian melanjutkan ke SMPN 01 Kota Madiun lulus tahun 1993 kemudian menyelesaikan pendidikan di Sekolah Menengah Farmasi Bina Farma Kota Madiun lulus 1996 dan melanjutkan pendidikan S1 Farmasi Universitas Katolik Widya Mandala Surabaya lulus tahun 2002 dan melanjutkan pendidikan Profesi Apoteker di Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta lulus 2004 kemudian menempuh pendidikan S2 Ilmu Farmasi di Fakultas Farmasi Universitas Setia Budi Surakarta. Setelah mengabdikan profesi apoteker di rumah sakit hingga 2012, saat ini penulis berpraktek mandiri sebagai apoteker di apotek milik sendiri dan mengabdikan diri sebagai dosen pengajar program studi S1 Farmasi IIK Strada Indonesia Kediri hingga saat ini.

BIODATA PENULIS



Apt. Sri Budiasih, S.Si., M.Sc.
Dosen Program Studi Farmasi
Institut Kesehatan Mitra Bunda

Penulis lahir di Kijang, Kabupaten Bintan, Kepulauan Riau tanggal 15 Nopember 1969. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi, Jurusan Farmasi, Institut Kesehatan Mitra Bunda (IKMB), Batam. Merupakan anak pertama dari tiga bersaudara dari pasangan bapak H. Sodikun dan ibu Hj. Paini, penulis telah menyelesaikan pendidikan S1 dan apoteker pada Fakultas Farmasi Universitas Andalas Padang dan melanjutkan pendidikan S2 pada *School of Pharmaceutical Science*, Universiti Sains Malaysia (USM), Pulau Pinang, Malaysia, yang menekuni bidang ilmu kefarmasian. Sebagai dosen dan pernah mengajar di Jurusan Farmasi, Universiti Malaya (UM) dan di *School of Pharmacy, Management and Science University (MSU)*, Malaysia, penulis telah melakukan penelitian di bidang farmasetika sediaan cair, emulsi, sediaan semi padat krim, gel dan sediaan padat tablet dan kapsul, serta bidang kosmetologi dan juga penelitian pada beberapa tanaman herbal untuk pengembangan kosmetika.

BIODATA PENULIS



apt. Aditya Trias Pradana, S.Farm., M.Si., Ph.D (Cand)

Dosen Departemen Farmasetika
Fakultas Farmasi Universitas Surabaya

Penulis lahir di Malang tanggal 3 Januari 1988, dan merupakan dosen tetap pada Departemen Farmasetika, Fakultas Farmasi, Universitas Surabaya. Penulis menyelesaikan studi S1 dan Profesi Apoteker di Fakultas Farmasi, Universitas Airlangga pada bidang industri dengan skripsi terkait manufaktur sistem mikropartikel untuk pelepasan obat terkendali. Penulis lalu melanjutkan pendidikan S2 di Sekolah Farmasi, Institut Teknologi Bandung dengan thesis mengenai bioavailabilitas dan biodistribusi nanokristal herbal. Sejalan dengan arah riset, penulis telah menyelesaikan disertasi S3 mengenai stabilisasi dan peningkatan aktifitas nanoemulsi herbal dengan *spray drying* di Department of Pharmaceutics and Industrial Pharmacy, Faculty of Pharmaceutical Science, Chulalongkorn University, Bangkok. Penulis aktif mengajar dan melakukan riset bidang terkait dengan Manufaktur Sediaan Obat Padat, Teknologi Penghantaran Obat dan Farmasi Industri. Hasil karya ilmiah penulis telah terpublikasi di jurnal-jurnal

nasional terindeks SINTA dan internasional terindeks Web of Science dan/atau Scopus dengan *Impact Factor*.

BIODATA PENULIS



apt. Habibie Deswilyaz Ghiffari, S.Farm., M.Farm.

Dosen Program Studi Sarjana Farmasi
Institut Kesehatan Mitra Bunda Batam

Penulis lahir di Bukittinggi, Sumatera Barat tanggal 01 Desember 1994. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Sarjana Farmasi, Institut Kesehatan Mitra Bunda, Batam. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi di Universitas Andalas (UNAND) Padang pada tahun 2017 dan menyelesaikan Profesi Apoteker pada tahun 2018 serta menyelesaikan Program Magister Farmasi pada tahun 2020 di UNAND. Sejak Tahun 2022 menduduki berbagai jabatan struktural di Program Studi Sarjana Farmasi di Institut Kesehatan Mitra Bunda, antara lain koordinator kemahasiswaan (2021-2022), koordinator evaluasi (2022-sekarang). Penulis menekuni bidang Menulis, Karya Tulis atau Jurnal Ilmiah yang telah diterbitkan bidang Penelitian dan Pengabdian Masyarakat antara lain :

1. Tesis; „KAJIAN KO-KRISTAL PIPERIN-SAKARIN: SIFAT FISIKOKIMIA DAN STUDI DISOLUSI,2020,Universitas Andalas

2. Skripsi; , "Persepsi, Pengetahuan Dan Sikap Siswa SMA Negeri Di Kota Pariaman Tentang Obat", 2017, Universitas Andalas
3. Tingkat Kepuasan Pasien Rawat Jalan Peserta Jaminan Kesehatan Nasional Terhadap Pelayanan Kefarmasian di Puskesmas Sekupang Kota Batam, SEHATMAS: Jurnal Ilmiah Kesehatan Masyarakat, 1, 4, 622-628, 2022.
4. Antifungal Activity Test of Ethanol Extracts and Ethyl Acetate and N-Hexane Fraction of Sea Grapes (*Caulerpa Racemosa*) on the Growth of the Fungi Trichophyton mentagrophytes, Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences (OAMJMS), 11, A, 76-82, 2023.
5. Sosialisasi Perilaku Hidup Bersih dan Sehat di Panti Asuhan Ar-Rohmah Kota Batam, Jurnal Pustaka Mitra (Pusat Akses Kajian Mengabdikan Terhadap Masyarakat), 3, 4, 158-163, 2023.
6. FORMULATION OF ETHANOL EXTRACT CREAM OF RED GUAVA LEAVES (*PSIDIMUM GUAJAVA L*) AND STABILITY TEST, WORLD JOURNAL OF PHARMACY AND PHARMACEUTICAL SCIENCES, Volume 11, Issue 8, 1-20, 2022.

BIODATA PENULIS



Nor Latifah, M.Farm

Dosen Program Studi S1 Farmasi

Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Banjarmasin

Penulis lahir di Barito Kuala tanggal 11 Juli 1994. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Banjarmasin. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi dan melanjutkan S2 pada Jurusan Teknologi Farmasi. Penulis menekuni bidang Teknologi Farmasi.

BIODATA PENULIS



Feronika Evma Rahayu, S.Farm., M.Farm.

Dosen Program Studi Farmasi
STIKes Medistra Indonesia

Penulis lahir di Batang Sangir Maret 1995. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Teknologi Farmasi dan melanjutkan S2 pada Jurusan Teknologi Farmasi. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Farmasi STIKes Medistra Indonesia dan mengajar bidang Teknologi Farmasi dan Pengembangan Obat dan Kosmetik.

BIODATA PENULIS



apt. Sri Rahayu,M.Farm

Dosen Program Studi Diploma III Farmasi
Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Banjarmasin

Penulis lahir di Banjarmasin, pada tanggal 15 September 1981, Dosen Teknologi Farmasi yang berhomebase di program studi D3 Farmasi, Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Banjarmasin. Studi S1 Farmasi diselesaikan pada tahun 2005 dan Apoteker pada tahun 2006 di Universitas Ahmad Dahlan Yogyakarta, sedangkan program S2 (Magister) ditempuh di Universitas Airlangga Surabaya Mata kuliah yang diajarkan di Fakultas Farmasi adalah Teknologi Sediaan Solid, Teknologi Sediaan Semi Solid dan Liquid, Farmasetika Dasar dan Farmasi Fisika. Penelitian yang dilakukan oleh penulis lebih mengarah ke pembuatan sediaan farmasi dan evaluasinya.

BIODATA PENULIS



Risa Ahdyani, S. Farm., M. Pharm., Sci

Dosen Program Studi S1 Farmasi

Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Banjarmasin

Penulis lahir di Marabahan tanggal 19 Februari 1993. Penulis merupakan dosen pada Program Studi S1 Farmasi tetap bidang keilmuan Teknologi Farmasi, Fakultas Farmasi, Universitas Muhammadiyah Banjarmasin. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Jurusan Farmasi di Universitas Lambung Mangkurat, Banjarmasin dan melanjutkan S2 pada Jurusan Farmasi Bidang Teknologi Farmasi di Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Penulis memiliki minat dalam bidang teknologi farmasi, khususnya nanoteknologi dengan bahan aktif obat sintetis maupun bahan alam. Penulis pernah menulis buku yang berjudul Teknologi Bahan Alam. Penulis juga aktif menulis artikel di berbagai jurnal yang diterbitkan baik nasional maupun internasional. Penulis

BIODATA PENULIS



apt. Herliningsih, M.Farm.

Dosen Program Studi D3 Farmasi
STIKES MUHAMMADIYAH KUNINGAN

Penulis lahir di Kuningan Jawa Barat tanggal 29 Mei 1983. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi D3 Farmasi STIKES Muhammadiyah Kuningan. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi di STIKes Bakti Tunas Husada Tasikmalaya dan melanjutkan S2 dengan konsentrasi Sains Farmasi Fakultas Farmasi Universitas Muhammadiyah Purwokerto. Sejak menjadi Dosen dari tahun 2015, penulis menekuni mata kuliah teknologi sediaan steril, teknologi sediaan solid.

BIODATA PENULIS



Apt. Mega Yulia, M.Farm
Dosen Program Studi Farmasi
Akademi Farmasi Imam Bonjol Bukittinggi

Penulis lahir di Batusangkar 12 Juli 1987. Pendidikan formal ditempuh oleh penulis di kota Batusangkar dan Padang, Provinsi Sumatera Barat. Setelah menyelesaikan sekolah di SMA 1 Batusangkar, penulis meneruskan studi dan memperoleh gelar Sarjana Farmasi (S.Farm) pada tahun 2009 dari Fakultas Farmasi Universitas Andalas, Padang dan kemudian meraih gelar Apoteker (Apt) pada tahun 2010 pada universitas yang sama. Masih pada Universitas Andalas, penulis memperoleh gelar Magister Farmasi (M.Farm) pada tahun 2011. Karir mengajar telah dijalani selama 11 tahun. Penulis telah menghasilkan satu buah buku yang memiliki ISBN yaitu Buku Ajar Obat Tradisional yang diterbitkan pada bulan Desember 2022 dan beberapa *Book Chapter* seperti Dasar-Dasar Ilmu Gizi, Farmasi Komunitas dan Klinis, Epidemiologi Kesehatan Ibu Hamil Berbasis Evidence Based, Sistem Manajemen K3 dan Farmakologi. Selain aktif mengajar, penulis juga menjabat sebagai kepala Lembaga Penelitian dan Pengabdian kepada Masyarakat (LPPM) di AKFAR IB.