



TEKNOLOGI FORMULASI SEDIAAN TABLET



apt. Monica Suryani, M.Farm
apt. Raissa Fitri, M.Farm
Mestika Lumbantoruan., M.Kes

TEKNOLOGI FORMULASI SEDIAAN TABLET

**apt. Monica Suryani, M.Farm
apt. Raissa Fitri, M.Farm
Mestika Lumbantoruan., M.Kes**



GET PRESS INDONESIA

TEKNOLOGI FORMULASI SEDIAAN TABLET

Penulis :

apt. Monica Suryani, M.Farm
apt. Raissa Fitri, M.Farm
Mestika Lumbantoruan., M.Kes

ISBN: 978-634-255-680-1

Editor : Dr. Oktavianis, M. Biomed.

Desain Sampul dan Tata Letak : Mila Sari, M. Si.

Kontributor : Bunga Dalila

Elsa Nayla Sari
Frentika Magdalena
Helmi
Lisa Emi Susanti
Mawar Lestari
Nerla Sitinjak
Radiah Lingga
Suci Sri Yenti Warsita

PENERBIT GET PRESS INDONESIA

Anggota IKAPI No. 033/SBA/2022
Jl. Palarik RT 01 RW 06 Kelurahan Air Pacah
Kecamatan Koto Tangah Padang Sumatera Barat
website: www.getpress.co.id
email: adm.getpress@gmail.com

Cetakan pertama, Agustus 2026

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

KATA PENGANTAR

Puji syukur ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa atas segala rahmat dan karunia-Nya sehingga buku ini dapat diselesaikan dengan baik. Buku ini disusun sebagai salah satu referensi yang membahas secara komprehensif mengenai teknologi sediaan tablet, mulai dari konsep dasar hingga perkembangan teknologi modern dalam industri farmasi.

Sediaan tablet merupakan bentuk sediaan farmasi yang paling banyak digunakan karena memiliki keunggulan dalam hal stabilitas, kemudahan produksi, penyimpanan, distribusi, serta kepatuhan pasien dalam penggunaan obat. Oleh karena itu, pemahaman mengenai karakteristik bahan aktif, pemilihan eksipien, studi preformulasi, metode pembuatan, proses granulasi, kompresi, evaluasi mutu, hingga penerapan Good Manufacturing Practice (GMP) menjadi kompetensi yang sangat penting bagi mahasiswa, akademisi, peneliti, maupun praktisi di bidang farmasi.

Buku ini disusun secara sistematis dalam sepuluh bab. Pembahasan diawali dengan pengenalan sediaan tablet, dilanjutkan dengan karakteristik bahan aktif (Active Pharmaceutical Ingredient/API), eksipien, studi preformulasi, metode pembuatan tablet, proses granulasi, proses kompresi, evaluasi mutu tablet, perkembangan teknologi tablet modern, serta regulasi dan penerapan GMP dalam industri farmasi. Setiap bab disajikan dengan pendekatan ilmiah yang disertai konsep-konsep dasar dan aplikasinya sehingga diharapkan mampu memberikan pemahaman yang utuh mengenai proses pengembangan dan produksi tablet.

Penyusunan buku ini bertujuan untuk menjadi sumber belajar yang mudah dipahami sekaligus referensi yang relevan dalam mendukung proses pembelajaran pada mata kuliah Teknologi Farmasi, Farmasetika, maupun bidang ilmu lain yang berkaitan dengan formulasi dan produksi sediaan padat. Selain

itu, buku ini diharapkan dapat menjadi acuan bagi praktisi industri farmasi dalam memahami prinsip-prinsip dasar pembuatan tablet yang memenuhi standar mutu, keamanan, dan efektivitas.

Penulis menyadari bahwa buku ini masih memiliki berbagai keterbatasan. Oleh karena itu, kritik dan saran yang membangun sangat diharapkan demi penyempurnaan isi buku pada edisi berikutnya. Semoga buku ini memberikan manfaat bagi mahasiswa, dosen, peneliti, tenaga kefarmasian, serta seluruh pembaca yang ingin memperdalam pengetahuan mengenai teknologi formulasi dan produksi sediaan tablet.

Akhir kata, penulis mengucapkan terima kasih kepada semua pihak yang telah memberikan dukungan, bantuan, dan inspirasi dalam penyusunan buku ini. Semoga karya ini dapat memberikan kontribusi nyata bagi pengembangan ilmu pengetahuan, khususnya di bidang teknologi farmasi.

Padang, Juni 2026

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR	i
DAFTAR ISI.....	iii
BAB I PENDAHULUAN.....	1
1. 1 Definisi Sediaan Tablet.....	1
1. 2 Sejarah Perkembangan Tablet.....	3
1. 3 Keunggulan dan Kelemahan Tablet	4
1. 4 Peran Tablet dalam Industri Farmasi	7
BAB II SIFAT BAHAN AKTIF(API)	9
2. 1 Pengertian Bahan Aktif.....	9
2. 2 Sifat Fisika API.....	11
2. 3 Ukuran Partikel	13
2.4 Bentuk Kristal (Polimorfisme).....	15
2. 5 Sifat Alir.....	16
2. 6 Sifat Kimia API.....	18
2. 7 Stabilitas Kimia.....	20
2. 8 Higroskopisitas.....	23
2. 9 Pengaruh API terhadap Formulasi Tablet.....	25
BAB III EKSIPEN DALAM TABLET	29
3. 1 Pengertian Eksiipien	29
3. 2 Klasifikasi Eksiipien.....	31
3. 3 Pengisi (Diluent)	33
3. 4 Pengikat (Binder)	36
3. 5 Penghancur (Disintegrant).....	39
3. 6 Pelicin (Lubricant)	45
3. 7 Penyalut.....	50
3. 8 Pewarna dan Pemanis	51
BAB IV STUDI PREFORMULASI	53
4. 1 Pengertian Preformulasi	53
4. 2 Tujuan Preformulasi	55

4. 3 Uji Sifat Serbuk.....	56
4. 4 Sudut Diam	58
4. 5 Uji Kompatibilitas	59
BAB V METODE PEMBUATAN TABLET.....	61
5. 1 Metode Pembuatan Tablet	61
5. 2 Peroses Pembuatan Tablet.....	63
5. 3 pemilihan metode produksi.....	71
BAB VI PROSES GRANULASI.....	75
6. 1 Tujuan Granulasi	75
6. 2 Mekanisme Pembentukan Granul	78
6. 3 Faktor yang Mempengaruhi Granulasi.....	82
6. 4 Pengeringan Granul.....	86
6. 5 Evaluasi Granul	89
6. 7 Sifat Alir.....	94
6. 8 Kelembaban.....	96
BAB VII PROSES KOMPRESI TABLET	99
7. 1 Prinsip Kompresi.....	99
7. 2 Jenis Mesin Cetak Tablet	102
7. 3 Mesin cetak single punch	104
7. 4 Mesin cetak rotary	105
7. 5 Capping dan Laminating	106
7. 6 Picking dan Sticking	108
7. 7 Motling.....	109
BAB VIII EVALUASI TABLET	111
8.1 Keseragaman Bobot	111
8. 2 Uji Keseragaman Ukuran	113
8.3 Uji Kekerasan	115
8. 4 Uji Kerapuhan (friabilitas)	117
8.5 Uji Disolusi	119
8.6 Uji Waktu Hancur	120
BAB IX TEKNOLOGI TABLET MODREN.....	123

9. 1 Tablet Lepas Terkontrol	123
9. 2 Tablet Salut	126
9. 3 Sugar Coating	128
9. 4 Film Coating.....	131
9. 5 Enteric Coating	133
9. 6 Tablet Sublingual dan Bukal	135
BAB X REGULASI DAN GMP	139
10. 1 Pengertian GMP (<i>Good Manufacturing Practice</i>)	139
10. 2 Standar produksi tablet.....	141
10. 3 Definisi dan Konsep QA.....	145
10. 4 Quality Control (QC)	150
DAFTAR PUSTAKA.....	157

BAB I

PENDAHULUAN

1. 1 Definisi Sediaan Tablet

Sediaan tablet merupakan salah satu bentuk sediaan farmasi padat yang paling umum digunakan dalam terapi modern karena kemudahan dalam penggunaannya serta kestabilan yang relatif tinggi dibandingkan bentuk sediaan lainnya. Tablet didefinisikan sebagai sediaan padat yang mengandung satu atau lebih zat aktif dengan atau tanpa bahan tambahan, yang dibuat dengan cara dikempa atau dicetak dalam bentuk tertentu¹. Bentuk tablet biasanya silindris pipih atau bikonveks, namun dapat juga dibuat dalam berbagai variasi bentuk sesuai kebutuhan terapeutik dan estetika produk farmasi. Dalam ilmu farmasetika, tablet menjadi fokus utama karena memiliki banyak keunggulan dibandingkan sediaan lain seperti kapsul, sirup, atau injeksi. Tablet memungkinkan pemberian dosis yang tepat, stabilitas kimia yang lebih baik, serta kemudahan dalam distribusi dan penyimpanan. Oleh karena itu, tablet sering dipilih sebagai bentuk sediaan utama dalam pengembangan obat baru di industri farmasi.

Tablet juga mengandung berbagai bahan tambahan atau eksipien yang berperan dalam menunjang karakteristik fisik, kimia, dan farmasetik sediaan. Eksipien tersebut meliputi bahan pengisi (*diluent*), pengikat (*binder*), penghancur (*disintegrant*), pelicin (*lubricant*), serta bahan

tambahan lain yang berfungsi untuk meningkatkan mutu dan stabilitas tablet. Keberadaan eksipien sangat penting karena memengaruhi sifat mekanik tablet, kecepatan disolusi, serta bioavailabilitas zat aktif yang terkandung di dalamnya.

Selain itu, tablet dapat diformulasikan dengan berbagai sistem pelepasan obat, seperti pelepasan segera (*immediate release*) maupun pelepasan terkendali (*controlled release*). Penerapan teknologi ini memungkinkan pengaturan laju pelepasan zat aktif secara optimal sehingga dapat meningkatkan efektivitas terapi sekaligus meminimalkan risiko terjadinya efek samping. Dengan demikian, tablet tidak hanya dipandang sebagai bentuk sediaan padat yang sederhana, tetapi juga sebagai suatu sistem penghantaran obat yang dirancang secara cermat untuk memenuhi kebutuhan terapeutik pasien.

Dari segi farmakokinetik, tablet memberikan keuntungan dalam hal akurasi dosis dan konsistensi efek terapeutik. Hal ini karena setiap tablet diformulasikan dengan jumlah zat aktif yang seragam sehingga mengurangi variasi dosis antar pasien. Dengan demikian, tablet menjadi pilihan utama dalam pengobatan berbagai penyakit. Dengan perkembangan teknologi farmasi, definisi tablet terus berkembang tidak hanya sebagai sediaan padat biasa, tetapi juga sebagai sistem penghantaran obat yang canggih. Inovasi seperti tablet effervescent, chewable, dan orodispersible menunjukkan bahwa tablet dapat disesuaikan dengan kebutuhan pasien yang beragam. (Ansel, 2014).

1. 2 Sejarah Perkembangan Tablet

Perkembangan tablet sebagai bentuk sediaan farmasi tidak terlepas dari sejarah panjang penggunaan obat oleh manusia sejak zaman kuno. Pada awalnya, obat diberikan dalam bentuk sederhana, seperti serbuk atau campuran bahan alami yang dipadatkan secara manual menjadi pil. Bentuk sediaan tersebut masih sangat sederhana dan belum memiliki standar kualitas sebagaimana yang dikenal pada saat ini. Memasuki abad ke-19, kemajuan teknologi industri membawa perubahan besar dalam proses produksi obat, termasuk tablet. Penemuan mesin pencetak tablet memungkinkan produksi dalam jumlah besar dengan ukuran dan dosis yang seragam. Perkembangan ini menjadi tonggak penting dalam sejarah farmasi karena memungkinkan distribusi obat secara lebih luas kepada masyarakat. Selanjutnya, kemajuan ilmu kimia dan farmasetika mendorong penemuan berbagai bahan tambahan yang mampu meningkatkan kualitas tablet. Bahan pengikat digunakan untuk meningkatkan kekuatan tablet, sedangkan bahan penghancur berfungsi membantu tablet hancur dengan cepat setelah dikonsumsi. Inovasi tersebut meningkatkan efektivitas dan keamanan penggunaan tablet.

Pada abad ke-20, teknologi tablet mengalami kemajuan pesat dengan diperkenalkannya sistem pelepasan obat yang lebih canggih. Tablet tidak lagi hanya berfungsi sebagai pembawa obat, tetapi juga sebagai sistem penghantaran obat yang dapat mengontrol laju pelepasan zat aktif dalam tubuh. Hal ini sangat penting dalam pengobatan penyakit kronis seperti hipertensi dan diabetes. Selain itu, teknologi pelapisan tablet juga berkembang pesat pada periode ini.

Tablet salut gula dan salut film dikembangkan untuk melindungi zat aktif dari lingkungan luar serta meningkatkan penampilan dan kenyamanan pasien. Pelapisan juga berfungsi untuk menutupi rasa pahit dari obat tertentu.

Pada era modern, perkembangan tablet semakin canggih dengan adanya teknologi nanoteknologi dan sistem penghantaran berbasis polimer¹¹. Tablet kini dirancang untuk meningkatkan bioavailabilitas, mengurangi efek samping, dan meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan. Hal ini menunjukkan bahwa tablet terus mengalami inovasi seiring perkembangan ilmu pengetahuan. (Bartels, 2010).

1. 3 Keunggulan dan Kelemahan Tablet

Tablet merupakan bentuk sediaan farmasi yang paling banyak digunakan karena memiliki berbagai keunggulan yang signifikan dibandingkan dengan bentuk sediaan lainnya. Salah satu keunggulan utama tablet adalah kemudahan dalam penggunaannya, di mana pasien hanya perlu menelan tablet dengan air tanpa memerlukan teknik khusus seperti pada sediaan injeksi atau inhalasi. Hal ini menjadikan tablet sebagai pilihan utama dalam terapi jangka panjang maupun terapi mandiri di masyarakat.

Selain kemudahan penggunaan, tablet juga memiliki keunggulan dalam hal stabilitas fisik dan kimia yang lebih baik dibandingkan dengan sediaan cair. Kandungan air yang relatif rendah di dalam tablet dapat menghambat terjadinya reaksi degradasi, seperti hidrolisis, serta mengurangi risiko pertumbuhan mikroorganisme. Dengan demikian, tablet

memiliki umur simpan yang lebih panjang dan tidak memerlukan kondisi penyimpanan yang terlalu ketat.

Keunggulan lainnya adalah ketepatan dosis yang tinggi, karena setiap tablet diformulasikan dengan jumlah zat aktif yang telah ditentukan secara presisi. Hal ini memungkinkan pemberian dosis yang konsisten pada setiap penggunaan, sehingga meningkatkan efektivitas terapi dan mengurangi risiko overdosis atau underdosis. Keseragaman dosis ini menjadi salah satu alasan utama mengapa tablet banyak digunakan dalam praktik klinis. Tablet juga memiliki keunggulan dalam proses produksi dan distribusi yang lebih efisien. Proses manufaktur tablet dapat dilakukan secara massal dengan menggunakan mesin berteknologi tinggi, sehingga dapat menekan biaya produksi. Selain itu, bentuk tablet yang padat dan stabil memudahkan dalam pengemasan, penyimpanan, serta distribusi ke berbagai wilayah, termasuk daerah terpencil.

Dari sisi formulasi, tablet memungkinkan pengembangan berbagai sistem penghantaran obat yang inovatif, seperti tablet pelepasan terkendali, tablet salut enterik, dan tablet multilayer. Teknologi ini memungkinkan pengaturan profil pelepasan obat sehingga dapat meningkatkan bioavailabilitas dan mengurangi efek samping. Hal ini menunjukkan bahwa tablet tidak hanya sebagai bentuk sediaan konvensional, tetapi juga sebagai sistem penghantaran obat yang canggih.

Namun demikian, tablet juga memiliki beberapa kelemahan yang perlu diperhatikan dalam penggunaannya. Salah satu kelemahan utama adalah kesulitan menelan yang dialami oleh sebagian pasien, terutama anak-anak, lansia, dan

pasien dengan gangguan menelan (*disfagia*). Kondisi tersebut dapat menurunkan kepatuhan pasien dalam menjalani terapi.

Selain itu, tablet umumnya memiliki waktu hancur dan disolusi yang lebih lama dibandingkan sediaan cair, sehingga onset kerja obat menjadi lebih lambat. Hal ini membuat tablet kurang cocok digunakan dalam kondisi darurat yang memerlukan efek cepat, seperti serangan asma atau nyeri akut. Oleh karena itu, pemilihan bentuk sediaan harus disesuaikan dengan kondisi klinis pasien. Kelemahan lainnya adalah keterbatasan dalam formulasi zat aktif tertentu yang sensitif terhadap tekanan dan panas selama proses pencetakan tablet. Beberapa obat juga memiliki sifat pahit atau tidak stabil yang memerlukan teknologi khusus seperti pelapisan atau enkapsulasi. Tanpa penanganan yang tepat, kualitas tablet dapat menurun dan mempengaruhi efektivitas terapi.

Selain itu, tablet juga memiliki risiko variasi bioavailabilitas akibat faktor fisiologis pasien seperti pH lambung, motilitas gastrointestinal, dan interaksi dengan makanan. Faktor-faktor ini dapat mempengaruhi proses disintegrasi dan disolusi tablet sehingga mempengaruhi jumlah obat yang diserap dalam tubuh. Oleh karena itu, evaluasi biofarmasetika menjadi sangat penting dalam pengembangan tablet. Dengan mempertimbangkan berbagai keunggulan dan kelemahan tersebut, dapat disimpulkan bahwa tablet merupakan bentuk sediaan yang sangat efektif namun tetap memiliki keterbatasan tertentu. Pemilihan dan pengembangan tablet harus dilakukan secara hati-hati agar dapat memberikan manfaat terapeutik yang optimal bagi pasien (Bolhuis & Armstrong, 2006)

1. 4 Peran Tablet dalam Industri Farmasi

Tablet memiliki peran yang sangat strategis dalam industri farmasi karena merupakan bentuk sediaan yang paling dominan dalam produksi dan distribusi obat secara global. Sebagian besar obat yang beredar di pasaran tersedia dalam bentuk tablet karena efisiensi dalam produksi serta kemudahan dalam penggunaannya. Hal ini menjadikan tablet sebagai tulang punggung industri farmasi modern. Dalam aspek produksi, tablet memungkinkan proses manufaktur yang terstandarisasi dan dapat dilakukan dalam skala besar. Teknologi mesin tablet press yang canggih memungkinkan produksi jutaan tablet dalam waktu singkat dengan kualitas yang seragam. Standarisasi ini sangat penting untuk menjamin mutu dan keamanan obat yang dihasilkan.

Dari segi ekonomi, tablet memberikan keuntungan yang signifikan bagi industri farmasi karena biaya produksinya relatif lebih rendah dibandingkan bentuk sediaan lain seperti injeksi atau suspensi steril. Bahan baku yang digunakan juga lebih stabil dan tidak memerlukan proses sterilisasi yang kompleks. Hal ini menjadikan tablet sebagai pilihan yang ekonomis baik bagi produsen maupun konsumen. Tablet juga memiliki peran penting dalam meningkatkan aksesibilitas obat bagi masyarakat luas. Bentuknya yang padat dan tidak mudah rusak memungkinkan distribusi ke berbagai daerah, termasuk wilayah terpencil dengan fasilitas terbatas. Hal ini mendukung program pemerintah dalam pemerataan layanan kesehatan.

Selain itu, tablet menjadi platform utama dalam inovasi dan pengembangan obat baru. Berbagai teknologi penghantaran obat, seperti *controlled release*, *sustained release*, dan *targeted delivery*, banyak dikembangkan dalam bentuk tablet. Inovasi ini bertujuan untuk meningkatkan efektivitas terapi serta mengurangi frekuensi pemberian obat. Dalam konteks regulasi, tablet juga merupakan salah satu bentuk sediaan yang memiliki standar pengujian kualitas yang ketat. Parameter seperti keseragaman bobot, kekerasan, friabilitas, waktu hancur, dan profil disolusi harus memenuhi persyaratan yang ditetapkan oleh farmakope. Hal ini penting untuk menjamin bahwa tablet yang diproduksi aman dan efektif untuk digunakan.

Tablet juga berperan dalam mendukung pengembangan industri farmasi berbasis penelitian dan inovasi. Banyak penelitian dilakukan untuk mengembangkan formulasi tablet yang lebih efektif dan aman, termasuk penggunaan bahan alami sebagai zat aktif. Hal ini menunjukkan bahwa tablet tidak hanya berperan dalam produksi, tetapi juga dalam pengembangan ilmu farmasi. Selain itu, tablet memiliki peran penting dalam meningkatkan kepatuhan pasien terhadap pengobatan. Bentuknya yang praktis dan mudah dikonsumsi membuat pasien lebih mudah mengikuti regimen terapi yang diberikan. Kepatuhan pasien merupakan faktor penting dalam keberhasilan terapi. Dengan demikian, tablet tidak hanya berfungsi sebagai bentuk sediaan obat, tetapi juga sebagai komponen penting dalam sistem industri farmasi dan pelayanan kesehatan¹⁷. Perkembangan teknologi dan kebutuhan masyarakat akan terus mendorong inovasi dalam sediaan tablet di masa depan. (Siswanto & Soebagyo, 2006)

BAB II

SIFAT BAHAN AKTIF(API)

2. 1 Pengertian Bahan Aktif

Bahan aktif atau Active Pharmaceutical Ingredient (API) merupakan komponen utama dalam suatu sediaan farmasi yang memiliki aktivitas farmakologis dan bertanggung jawab terhadap efek terapeutik obat. API bekerja secara langsung dalam tubuh untuk memberikan efek pengobatan, pencegahan, maupun diagnosis suatu penyakit. Oleh karena itu, kualitas API menjadi faktor utama yang menentukan keberhasilan terapi, sehingga harus memenuhi standar mutu yang ketat dalam hal kemurnian, potensi, dan keamanan. API juga harus memiliki identitas kimia yang jelas serta konsistensi kualitas antar batch produksi agar efek yang dihasilkan tetap sama pada setiap penggunaan. Selain memiliki efek terapi, API juga harus memiliki karakteristik fisika dan kimia yang sesuai agar dapat diformulasikan dengan baik. Sifat-sifat ini meliputi ukuran partikel, bentuk kristal, kelarutan, stabilitas, dan sifat alir. Karakteristik tersebut akan memengaruhi proses manufaktur serta performa obat dalam tubuh, sehingga pemahaman yang mendalam terhadap API sangat penting dalam teknologi sediaan farmasi. Sifat-sifat tersebut juga menjadi dasar dalam pemilihan eksipien dan metode formulasi yang tepat untuk menghasilkan produk yang optimal (Aulton & Taylor, 2018).

API juga harus memenuhi standar yang ditetapkan oleh berbagai farmakope seperti Farmakope Indonesia dan United States Pharmacopeia. Pengujian API meliputi identifikasi, kemurnian, kadar, serta uji stabilitas untuk memastikan bahwa bahan tersebut tetap efektif selama masa simpan. Selain itu, API harus bebas dari kontaminan yang dapat membahayakan kesehatan, seperti logam berat, pelarut residu, dan mikroorganisme. Proses pengujian ini dilakukan secara ketat menggunakan metode analisis yang tervalidasi untuk menjamin kualitas API sebelum digunakan dalam formulasi obat. Dalam praktik formulasi, sifat API akan menentukan metode pembuatan yang digunakan, seperti granulasi basah, granulasi kering, atau kempa langsung. Pemilihan metode ini bertujuan untuk menghasilkan sediaan yang memiliki kualitas baik, stabil, serta mudah digunakan oleh pasien. Selain itu, API juga harus memiliki kompatibilitas yang baik dengan eksipien agar tidak terjadi interaksi yang dapat menurunkan stabilitas atau efektivitas obat. Oleh karena itu, studi praformulasi menjadi tahap penting dalam pengembangan sediaan farmasi (Sinko, 2011).

API juga dapat diklasifikasikan berdasarkan sifat kimianya, seperti senyawa organik, anorganik, atau biologis (misalnya protein dan vaksin). Setiap jenis API memiliki karakteristik yang berbeda sehingga memerlukan pendekatan formulasi yang berbeda pula. Misalnya, API yang bersifat protein sangat sensitif terhadap suhu dan pH sehingga memerlukan penanganan khusus untuk menjaga stabilitasnya. Sementara itu, API berbentuk molekul kecil biasanya lebih stabil tetapi mungkin memiliki masalah dalam kelarutan. Selain itu, API juga dapat memiliki keterbatasan tertentu seperti kelarutan rendah, stabilitas yang buruk, atau

bioavailabilitas yang rendah. Untuk mengatasi hal ini, berbagai strategi formulasi dapat diterapkan, seperti penggunaan sistem penghantaran obat, modifikasi bentuk kristal, atau pembuatan garam. Pendekatan ini bertujuan untuk meningkatkan performa API dalam tubuh sehingga efek terapeutik yang dihasilkan menjadi optimal (Aulton & Taylor, 2018) (Remington, 2013).

Dalam konteks industri farmasi, pengendalian kualitas API tidak hanya dilakukan pada tahap awal, tetapi juga selama proses produksi dan penyimpanan. Hal ini mencakup pengawasan terhadap kondisi lingkungan seperti suhu, kelembaban, dan paparan cahaya yang dapat memengaruhi stabilitas API. Sistem manajemen mutu yang baik diperlukan untuk memastikan bahwa API tetap memenuhi spesifikasi yang ditetapkan hingga digunakan dalam produk akhir. Dengan demikian, bahan aktif (API) merupakan komponen yang sangat penting dalam sediaan farmasi karena menentukan efektivitas dan keamanan obat. Pemahaman yang komprehensif mengenai sifat fisika dan kimia API, serta interaksinya dengan eksipien dan lingkungan, sangat diperlukan dalam pengembangan formulasi yang berkualitas tinggi. Hal ini akan memastikan bahwa obat yang dihasilkan tidak hanya efektif, tetapi juga aman dan stabil selama masa penggunaannya (Allen, 2013) (Sinko, 2011).

2. 2 Sifat Fisika API

Sifat fisika API merupakan karakteristik fisik dari bahan aktif yang tidak melibatkan perubahan struktur kimia, namun sangat berperan dalam menentukan perilaku zat tersebut selama proses formulasi, produksi, hingga

penggunaan obat. Sifat fisika ini mencakup berbagai parameter seperti ukuran partikel, bentuk dan struktur kristal (polimorfisme), sifat alir, densitas, porositas, luas permukaan, serta kemampuan kompresibilitas. Setiap parameter ini memiliki kontribusi penting dalam menentukan bagaimana API dapat diproses menjadi bentuk sediaan yang stabil, efektif, dan berkualitas tinggi. Dalam teknologi sediaan farmasi, sifat fisika API menjadi dasar dalam pemilihan metode pembuatan, seperti granulasi basah, granulasi kering, atau kempa langsung. API dengan sifat fisika yang baik akan lebih mudah diproses dan menghasilkan sediaan dengan kualitas yang konsisten. Sebaliknya, API dengan sifat fisika yang kurang baik, seperti aliran yang buruk atau ukuran partikel yang tidak seragam, dapat menyebabkan berbagai masalah dalam proses manufaktur. Oleh karena itu, evaluasi sifat fisika API merupakan tahap penting dalam studi praformulasi. (Aulton & Taylor, 2018; Sinko, 2011)

Selain berpengaruh pada proses produksi, sifat fisika API juga sangat menentukan kualitas produk akhir. Parameter seperti ukuran partikel dan luas permukaan berpengaruh terhadap laju disolusi obat, yang pada akhirnya menentukan kecepatan absorpsi dalam tubuh. Sementara itu, sifat alir dan kompresibilitas memengaruhi keseragaman bobot dan kekuatan tablet. Jika sifat fisika API tidak dikontrol dengan baik, maka dapat terjadi variasi dosis, tablet rapuh, atau waktu hancur yang tidak sesuai dengan standar. Sifat fisika API juga berhubungan erat dengan interaksinya terhadap eksipien dalam formulasi. Perbedaan ukuran partikel atau densitas antara API dan eksipien dapat menyebabkan segregasi selama pencampuran, sehingga

menghasilkan campuran yang tidak homogen. Oleh karena itu, kesesuaian sifat fisika antara API dan eksipien perlu diperhatikan untuk memastikan kestabilan dan keseragaman sediaan obat. (Allen, 2013; Remington, 2013).

Lebih lanjut, sifat fisika seperti bentuk kristal dan polimorfisme juga dapat memengaruhi stabilitas dan kelarutan API. Bentuk kristal yang berbeda dapat menghasilkan perbedaan dalam laju disolusi dan stabilitas penyimpanan. Hal ini menunjukkan bahwa sifat fisika tidak hanya berperan dalam proses manufaktur, tetapi juga dalam performa obat setelah dikonsumsi oleh pasien. Dengan demikian, sifat fisika API merupakan aspek fundamental dalam pengembangan sediaan farmasi yang tidak dapat diabaikan. Pemahaman yang mendalam serta pengendalian yang tepat terhadap sifat-sifat ini akan membantu dalam menghasilkan produk obat yang memenuhi standar mutu, aman digunakan, serta memiliki efektivitas terapi yang optimal. (Aulton & Taylor, 2018; (Ansel, 2014).

2. 3 Ukuran Partikel

Ukuran partikel merupakan salah satu parameter penting dalam sifat fisika API yang sangat memengaruhi performa obat dalam sediaan farmasi. Ukuran partikel berkaitan langsung dengan luas permukaan zat aktif, di mana semakin kecil ukuran partikel maka semakin besar luas permukaannya. Peningkatan luas permukaan ini akan mempercepat proses pelarutan (disolusi) API dalam cairan biologis, sehingga meningkatkan kecepatan absorpsi dan bioavailabilitas obat. Hal ini sangat penting terutama untuk API yang memiliki kelarutan rendah dalam air. Selain itu,

ukuran partikel juga memengaruhi homogenitas campuran dalam formulasi tablet. Partikel yang terlalu besar atau memiliki distribusi ukuran yang tidak merata dapat menyebabkan segregasi selama proses pencampuran. Segregasi ini akan mengakibatkan distribusi zat aktif yang tidak merata dalam setiap tablet, sehingga berpotensi menyebabkan variasi dosis yang tidak diinginkan. Oleh karena itu, kontrol terhadap ukuran dan distribusi partikel menjadi sangat penting dalam proses formulasi (Lieberman *et al.*, 1990); Sinko, 2011).

Ukuran partikel API biasanya berada dalam rentang mikrometer (μm), namun dalam perkembangan teknologi farmasi modern, ukuran partikel dapat diperkecil hingga skala nanometer melalui teknik seperti nanosizing. Teknologi ini banyak digunakan untuk meningkatkan kelarutan dan bioavailabilitas obat yang sulit larut. Selain itu, proses seperti milling dan mikronisasi juga sering digunakan untuk mengontrol ukuran partikel sesuai kebutuhan formulasi. Namun demikian, ukuran partikel yang terlalu kecil dapat menimbulkan masalah lain, seperti meningkatnya gaya kohesi antarpartikel yang menyebabkan sifat alir menjadi buruk. Partikel yang sangat halus juga cenderung mengalami aglomerasi, yaitu penggumpalan partikel menjadi lebih besar, yang dapat mengganggu proses pencampuran dan pengisian cetakan tablet. Oleh karena itu, diperlukan optimasi ukuran partikel agar diperoleh keseimbangan antara disolusi dan sifat alir. (Rowe *et al.*, 2009); Ansel, 2014).

Ukuran partikel juga berpengaruh terhadap sifat kompresibilitas serbuk. Partikel yang lebih kecil memiliki luas kontak yang lebih besar sehingga dapat meningkatkan

ikatan antarpartikel saat dikompresi, menghasilkan tablet dengan kekuatan mekanik yang lebih baik. Namun, jika terlalu halus, dapat menyebabkan masalah seperti capping (retak pada bagian atas tablet) dan lamination (terpisahnya lapisan tablet).

Distribusi ukuran partikel yang sempit akan menghasilkan campuran yang lebih homogen dan tablet dengan kualitas yang konsisten. Sebaliknya, distribusi yang terlalu luas dapat meningkatkan risiko segregasi. Oleh karena itu, analisis distribusi ukuran partikel menjadi bagian penting dalam pengembangan formulasi tablet untuk memastikan kualitas produk yang optimal. (Aulton & Taylor, 2018; Remington, 2013)

2.4 Bentuk Kristal (Polimorfisme)

Polimorfisme adalah fenomena di mana suatu API dapat memiliki lebih dari satu bentuk kristal dengan susunan molekul yang berbeda. Meskipun memiliki komposisi kimia yang sama, setiap bentuk kristal dapat menunjukkan sifat fisik yang berbeda, seperti titik leleh, kelarutan, stabilitas, dan densitas. Perbedaan ini dapat memengaruhi performa obat, terutama dalam hal disolusi dan absorpsi dalam tubuh.

Bentuk kristal yang stabil secara termodinamika biasanya memiliki energi yang lebih rendah, namun cenderung memiliki kelarutan yang lebih kecil. Sebaliknya, bentuk metastabil memiliki energi lebih tinggi sehingga lebih mudah larut, tetapi kurang stabil selama penyimpanan. Oleh karena itu, pemilihan bentuk kristal yang tepat sangat penting dalam formulasi obat untuk mencapai keseimbangan

antara stabilitas dan bioavailabilitas. (Aulton & Taylor, 2018; Sinko, 2011)

Polimorfisme juga berpengaruh terhadap sifat mekanik API, seperti kompresibilitas dan kekerasan tablet. Beberapa bentuk kristal lebih mudah mengalami deformasi plastis saat dikompresi, sehingga menghasilkan tablet yang lebih kuat. Sementara itu, bentuk kristal lain mungkin lebih rapuh dan sulit dikompresi. Selain itu, perubahan bentuk kristal selama penyimpanan dapat menyebabkan perubahan sifat fisik dan kimia API. Misalnya, bentuk metastabil dapat berubah menjadi bentuk yang lebih stabil dengan kelarutan lebih rendah, yang dapat menurunkan laju disolusi obat. Oleh karena itu, kontrol terhadap bentuk kristal sangat penting dalam pengembangan dan penyimpanan obat. (Allen, 2013; Remington, 2013).

Polimorfisme juga memiliki implikasi penting dalam aspek regulatori dan industri farmasi. Setiap bentuk kristal harus dikarakterisasi dengan baik karena perubahan bentuk dapat memengaruhi kualitas, keamanan, dan efektivitas obat. Oleh karena itu, analisis polimorfisme menjadi bagian penting dalam proses pengembangan obat.

Dengan memahami polimorfisme, formulasi dapat dirancang untuk menghasilkan sediaan yang memiliki kestabilan dan performa yang optimal, baik selama produksi maupun selama masa simpan obat. (Ansel, 2014)

2. 5 Sifat Alir

Sifat alir merupakan kemampuan partikel API untuk mengalir secara bebas selama proses produksi. Sifat ini

sangat penting dalam proses pencampuran dan pengisian cetakan tablet, karena memengaruhi keseragaman bobot dan dosis tablet yang dihasilkan. API dengan sifat alir yang baik akan mempermudah proses manufaktur dan menghasilkan produk yang lebih konsisten. Faktor-faktor yang memengaruhi sifat alir antara lain ukuran partikel, bentuk partikel, distribusi ukuran, densitas, serta kadar kelembaban. Partikel yang berbentuk bulat dan memiliki ukuran seragam cenderung memiliki sifat alir yang lebih baik dibandingkan partikel yang tidak beraturan. (Rowe *et al.*, 2009; Ansel, 2014)

Sifat alir yang buruk dapat menyebabkan berbagai masalah dalam proses manufaktur, seperti pengisian cetakan yang tidak merata, variasi bobot tablet, dan penurunan efisiensi produksi. Untuk mengatasi masalah ini, biasanya ditambahkan eksipien seperti glidan (misalnya talk atau silikon dioksida) untuk meningkatkan aliran serbuk. Evaluasi sifat alir dilakukan dengan metode seperti sudut diam, indeks kompresibilitas, dan rasio Hausner. Parameter ini digunakan untuk menilai kemampuan alir serbuk dan menentukan apakah diperlukan perbaikan melalui formulasi atau proses tertentu. (Aulton & Taylor, 2018; Sinko, 2011)

Sifat alir juga berkaitan erat dengan efisiensi produksi. Serbuk dengan sifat alir yang baik akan mempercepat proses pengisian cetakan dan mengurangi kemungkinan terjadinya cacat pada tablet. Hal ini sangat penting dalam produksi skala industri.

Dengan demikian, pengendalian sifat alir menjadi aspek penting dalam formulasi tablet untuk memastikan proses produksi berjalan lancar dan menghasilkan produk dengan

kualitas yang konsisten. (Remington, 2013; Lieberman *et al.*, 1990)

2. 6 Sifat Kimia API

Sifat kimia API berkaitan dengan kemampuan zat aktif untuk mempertahankan struktur kimianya selama proses produksi, penyimpanan, dan penggunaan. Sifat ini sangat penting karena perubahan kimia pada API dapat menyebabkan penurunan kadar zat aktif, hilangnya potensi terapeutik, atau bahkan terbentuknya produk degradasi yang bersifat toksik. Oleh karena itu, pemahaman terhadap sifat kimia API menjadi aspek krusial dalam pengembangan sediaan farmasi yang aman dan efektif. Selain itu, sifat kimia API juga menentukan bagaimana zat aktif berinteraksi dengan lingkungan sekitarnya, seperti suhu, cahaya, oksigen, dan kelembaban. Faktor-faktor tersebut dapat memicu reaksi kimia tertentu yang menyebabkan degradasi API. Oleh karena itu, pengendalian kondisi lingkungan selama produksi dan penyimpanan sangat diperlukan untuk menjaga kestabilan zat aktif. (Aulton & Taylor, 2018; Allen, 2013)

Sifat kimia API juga berperan penting dalam menentukan kompatibilitas dengan eksipien yang digunakan dalam formulasi. Interaksi antara API dan eksipien dapat bersifat menguntungkan maupun merugikan. Interaksi yang merugikan dapat menyebabkan perubahan warna, bau, penurunan kadar zat aktif, atau bahkan terbentuknya senyawa baru yang tidak diinginkan. Oleh karena itu, dilakukan uji kompatibilitas untuk memastikan bahwa API dan eksipien dapat digunakan bersama tanpa menimbulkan masalah stabilitas. Selain itu, sifat kimia API juga

memengaruhi pemilihan metode formulasi dan teknologi yang digunakan. API yang mudah terdegradasi oleh air, misalnya, lebih cocok diformulasikan dengan metode granulasi kering dibandingkan granulasi basah. Dengan demikian, pemahaman terhadap sifat kimia API membantu dalam menentukan strategi formulasi yang tepat untuk menghasilkan produk yang stabil dan efektif. (Sinko, 2011; Remington, 2013)

Lebih lanjut, sifat kimia API mencakup berbagai aspek seperti stabilitas kimia, kelarutan, dan higroskopisitas. Stabilitas kimia berkaitan dengan ketahanan API terhadap reaksi degradasi, sedangkan kelarutan menentukan kemampuan API untuk larut dalam pelarut tertentu. Higroskopisitas berkaitan dengan kemampuan API menyerap kelembaban dari lingkungan, yang dapat memengaruhi stabilitas fisik dan kimia zat aktif. Ketiga aspek ini saling berkaitan dan berperan dalam menentukan kualitas dan performa obat. Misalnya, API yang higroskopis dapat menyerap air yang kemudian memicu reaksi hidrolisis, sehingga menurunkan stabilitas kimia. Oleh karena itu, pengendalian sifat kimia API harus dilakukan secara menyeluruh untuk memastikan kualitas produk farmasi tetap terjaga. (Aulton & Taylor, 2018; Rowe *et al.*, 2009).

Dalam tahap praformulasi, sifat kimia API dipelajari secara mendalam melalui berbagai uji laboratorium. Uji ini meliputi uji stabilitas terhadap suhu, cahaya, dan kelembaban, serta uji kompatibilitas dengan eksipien. Data yang diperoleh dari studi ini digunakan sebagai dasar dalam merancang formulasi obat yang optimal.

Dengan demikian, sifat kimia API merupakan faktor fundamental dalam pengembangan sediaan farmasi. Pemahaman yang baik terhadap sifat ini akan membantu dalam menghasilkan produk obat yang tidak hanya efektif, tetapi juga stabil dan aman selama masa simpan serta penggunaan oleh pasien. (Allen, 2013; Sinko, 2011)

2. 7 Stabilitas Kimia

Stabilitas kimia merupakan kemampuan Active Pharmaceutical Ingredient (API) untuk mempertahankan struktur molekul dan aktivitas farmakologisnya selama proses produksi, penyimpanan, dan distribusi. Stabilitas ini sangat penting karena perubahan struktur kimia dapat menyebabkan penurunan potensi obat, perubahan profil terapi, hingga terbentuknya produk degradasi yang berpotensi toksik. Oleh karena itu, stabilitas kimia menjadi salah satu parameter utama dalam penentuan mutu dan masa simpan (shelf life) suatu sediaan farmasi. API dapat mengalami degradasi melalui berbagai mekanisme reaksi kimia, seperti oksidasi, hidrolisis, fotolisis, dan reaksi termal. Oksidasi biasanya terjadi akibat paparan oksigen atau adanya radikal bebas, sedangkan hidrolisis terjadi karena interaksi dengan air, terutama pada API yang mengandung gugus ester atau amida. Fotolisis terjadi akibat paparan cahaya, terutama sinar ultraviolet, yang dapat memicu pemutusan ikatan kimia. Setiap mekanisme degradasi ini memiliki karakteristik yang berbeda dan dipengaruhi oleh kondisi lingkungan tertentu. (Sinko, 2011).

Faktor lingkungan seperti suhu, cahaya, oksigen, dan kelembaban memiliki pengaruh besar terhadap stabilitas kimia API. Peningkatan suhu dapat mempercepat laju reaksi kimia sesuai dengan prinsip kinetika reaksi, sehingga mempercepat degradasi. Paparan cahaya, khususnya sinar UV, dapat menyebabkan reaksi fotokimia yang merusak struktur API. Selain itu, keberadaan oksigen dapat memicu reaksi oksidasi, sedangkan kelembaban dapat mempercepat reaksi hidrolisis. Selain faktor eksternal, stabilitas kimia API juga dipengaruhi oleh faktor internal seperti pH, struktur kimia, dan bentuk kristal. Beberapa API lebih stabil dalam kondisi asam, sementara yang lain lebih stabil dalam kondisi basa. Oleh karena itu, pengaturan pH dalam formulasi menjadi sangat penting untuk menjaga stabilitas zat aktif. (Aulton & Taylor, 2018; Allen, 2013).

Interaksi antara API dan eksipien juga dapat memengaruhi stabilitas kimia. Beberapa eksipien dapat bertindak sebagai katalis yang mempercepat reaksi degradasi, sementara yang lain dapat berfungsi sebagai penstabil. Misalnya, eksipien yang bersifat higroskopis dapat meningkatkan kadar air dalam sediaan dan mempercepat hidrolisis API. Oleh karena itu, studi kompatibilitas antara API dan eksipien sangat penting dalam tahap praformulasi. Untuk meningkatkan stabilitas kimia API, berbagai strategi dapat diterapkan, seperti penambahan antioksidan untuk mencegah oksidasi, penggunaan agen pengkelat untuk mengikat ion logam yang dapat memicu reaksi degradasi, serta pengaturan pH formulasi. Selain itu, pemilihan eksipien yang tepat juga dapat membantu meningkatkan stabilitas zat aktif dalam sediaan obat. (Remington, 2013; Rowe *et al.* , 2009).

Penggunaan kemasan yang sesuai juga merupakan faktor penting dalam menjaga stabilitas kimia API. Kemasan yang kedap udara dapat mencegah masuknya oksigen dan kelembaban, sedangkan kemasan berwarna gelap dapat melindungi API dari paparan cahaya. Selain itu, penggunaan desikan dalam kemasan dapat membantu mengurangi kelembaban yang dapat memicu degradasi. Uji stabilitas dilakukan untuk mengevaluasi perubahan kualitas API dalam kondisi tertentu selama periode waktu tertentu. Uji ini biasanya dilakukan berdasarkan pedoman internasional seperti ICH Q1A, yang mencakup uji stabilitas jangka panjang, percepatan, dan kondisi antara. Data dari uji ini digunakan untuk menentukan masa simpan dan kondisi penyimpanan yang optimal. (Aulton & Taylor, 2018).

Stabilitas kimia juga memiliki implikasi penting dalam aspek regulatori. Produk farmasi harus memenuhi persyaratan stabilitas yang ditetapkan oleh badan regulatori sebelum dapat dipasarkan. Hal ini bertujuan untuk memastikan bahwa obat tetap aman dan efektif selama masa penggunaannya. Dengan demikian, stabilitas kimia API merupakan aspek yang sangat penting dalam pengembangan dan produksi sediaan farmasi. Pengendalian terhadap faktor-faktor yang memengaruhi stabilitas serta penerapan strategi yang tepat akan membantu menghasilkan produk obat yang berkualitas tinggi, aman, dan memiliki masa simpan yang sesuai. (Sinko, 2011)

2. 8 Higroskopisitas

Higroskopisitas adalah kemampuan *Active Pharmaceutical Ingredient* (API) untuk menyerap uap air dari lingkungan sekitarnya. Sifat ini sangat penting dalam bidang farmasi karena dapat memengaruhi stabilitas fisik dan kimia suatu zat aktif. API yang bersifat higroskopis cenderung menarik dan mengikat molekul air dari udara, terutama pada kondisi kelembaban relatif tinggi. Proses ini dapat terjadi secara reversibel maupun irreversibel, tergantung pada sifat bahan dan kondisi lingkungan. Penyerapan kelembaban oleh API dapat menyebabkan berbagai perubahan fisik, seperti penggumpalan (caking), perubahan ukuran dan bentuk partikel, serta peningkatan adhesi antarpartikel. Perubahan ini dapat berdampak pada sifat alir dan kompresibilitas serbuk, sehingga mengganggu proses manufaktur, terutama pada pembuatan tablet. Oleh karena itu, sifat higroskopisitas harus diperhatikan sejak tahap awal pengembangan formulasi. (Rowe *et al.*, 2009; Remington, 2013)

Selain perubahan fisik, higroskopisitas juga dapat memicu perubahan kimia pada API. Air yang diserap dapat bertindak sebagai media reaksi yang mempercepat proses degradasi, terutama melalui mekanisme hidrolisis. API yang mengandung gugus fungsi tertentu, seperti ester atau amida, sangat rentan terhadap reaksi ini. Akibatnya, kadar zat aktif dapat menurun dan efektivitas obat berkurang. Lebih lanjut, peningkatan kadar air dalam API juga dapat memengaruhi bentuk kristal atau menyebabkan terjadinya transformasi fase, seperti perubahan dari bentuk amorf menjadi kristalin. Perubahan ini dapat berdampak pada kelarutan dan laju disolusi obat. Oleh karena itu, pengendalian kelembaban

menjadi aspek penting dalam menjaga kualitas API. (Aulton & Taylor, 2018; Allen, 2013)

Tingkat higroskopisitas API dapat diklasifikasikan menjadi beberapa kategori, yaitu non-higroskopis, sedikit higroskopis, higroskopis, dan sangat higroskopis. API yang sangat higroskopis dapat menyerap air dalam jumlah besar hingga membentuk larutan atau mengalami delikuensi. Oleh karena itu, penanganan API jenis ini memerlukan perhatian khusus, baik dalam proses produksi maupun penyimpanan. Untuk mengatasi masalah higroskopisitas, berbagai strategi dapat diterapkan, seperti penggunaan eksipien yang bersifat non-higroskopis, penambahan bahan pengering (desikan), serta pengendalian kondisi lingkungan seperti suhu dan kelembaban relatif. Selain itu, proses produksi biasanya dilakukan dalam ruangan dengan kontrol kelembaban untuk mencegah penyerapan air yang berlebihan. (Sinko, 2011; Rowe *et al.*, 2009)

Penggunaan kemasan yang tepat juga sangat penting dalam mengendalikan higroskopisitas API. Kemasan kedap udara seperti botol kaca tertutup rapat, blister aluminium, atau wadah dengan sistem penutup khusus dapat mencegah masuknya uap air dari lingkungan. Selain itu, penggunaan desikan seperti silica gel dalam kemasan dapat membantu menyerap kelembaban yang tersisa. Selain aspek teknis, higroskopisitas juga memiliki implikasi terhadap stabilitas jangka panjang dan masa simpan obat. API yang mudah menyerap air cenderung mengalami perubahan kualitas lebih cepat dibandingkan API yang tidak higroskopis. Oleh karena itu, hasil uji stabilitas harus mempertimbangkan pengaruh

kelembaban terhadap kualitas produk selama penyimpanan. (Remington, 2013; Aulton & Taylor, 2018)

Dalam tahap praformulasi, sifat higroskopisitas API biasanya dievaluasi melalui pengujian pada berbagai kondisi kelembaban relatif. Data yang diperoleh digunakan untuk menentukan kondisi penyimpanan yang optimal serta jenis kemasan yang sesuai. Selain itu, informasi ini juga membantu dalam pemilihan eksipien yang kompatibel dengan API. Dengan demikian, higroskopisitas merupakan salah satu sifat kimia yang sangat penting dalam pengembangan sediaan farmasi. Pengendalian yang tepat terhadap kelembaban dan pemilihan strategi formulasi yang sesuai akan membantu menjaga stabilitas, kualitas, dan efektivitas API selama masa simpan dan penggunaan.

(Allen, 2013; Sinko, 2011).

2. 9 Pengaruh API terhadap Formulasi Tablet

Sifat fisika dan kimia *Active Pharmaceutical Ingredient* (API) memiliki peran yang sangat penting dalam menentukan keberhasilan formulasi tablet. Karakteristik seperti ukuran partikel, bentuk kristal, sifat alir, kelarutan, dan stabilitas akan memengaruhi hampir seluruh tahapan proses produksi, mulai dari pencampuran, granulasi, hingga kompresi. API dengan sifat yang sesuai akan mempermudah proses manufaktur dan menghasilkan tablet dengan kualitas yang baik, sedangkan API dengan sifat yang kurang mendukung dapat menimbulkan berbagai masalah selama produksi. Parameter seperti ukuran partikel dan sifat alir sangat menentukan metode pembuatan yang digunakan. Misalnya, API dengan sifat alir yang buruk umumnya memerlukan

proses granulasi untuk memperbaiki aliran serbuk sebelum dikompresi. Sebaliknya, API dengan sifat alir yang baik dapat langsung digunakan dalam metode kempa langsung (*direct compression*). Oleh karena itu, karakterisasi API menjadi langkah awal yang sangat penting dalam menentukan strategi formulasi yang tepat. (Aulton & Taylor, 2018; Sinko, 2011)

Selain itu, kelarutan API juga berpengaruh besar terhadap performa tablet dalam tubuh. API dengan kelarutan rendah cenderung memiliki laju disolusi yang lambat, sehingga dapat menurunkan bioavailabilitas obat. Untuk mengatasi hal ini, formulasi dapat dimodifikasi melalui penggunaan teknik tertentu seperti mikronisasi, penggunaan surfaktan, atau pemilihan eksipien yang dapat meningkatkan disolusi. Dengan demikian, sifat kelarutan API harus dipertimbangkan sejak tahap awal pengembangan formulasi. Stabilitas kimia API juga menjadi faktor penting dalam formulasi tablet. API yang mudah terdegradasi memerlukan perlindungan khusus, baik melalui pemilihan eksipien yang stabil maupun penggunaan kemasan yang sesuai. Selain itu, kondisi proses seperti suhu dan kelembaban juga harus dikontrol untuk mencegah degradasi selama produksi. (Allen, 2013; Remington, 2013)

Pemilihan eksipien yang tepat sangat bergantung pada karakteristik API. Eksipien berfungsi untuk memperbaiki sifat fisika dan kimia API sehingga dapat diformulasikan menjadi tablet yang stabil dan efektif. Misalnya, pengikat digunakan untuk meningkatkan kohesi partikel, penghancur untuk mempercepat disintegrasi tablet, serta pelicin untuk mengurangi gesekan selama proses kompresi. Interaksi antara API dan eksipien harus

diperhatikan agar tidak menimbulkan reaksi yang merugikan. Selain itu, perbedaan ukuran partikel dan densitas antara API dan eksipien dapat menyebabkan segregasi selama pencampuran. Hal ini dapat mengakibatkan ketidakhomogenan campuran dan variasi dosis antar tablet. Oleh karena itu, kesesuaian sifat fisika antara API dan eksipien menjadi faktor penting dalam memastikan keseragaman produk akhir. (Rowe *et al.*, 2009; Ansel, 2014)

Sifat mekanik API juga memengaruhi proses kompresi tablet. API yang memiliki sifat plastis akan lebih mudah mengalami deformasi dan menghasilkan tablet dengan kekuatan mekanik yang baik. Sebaliknya, API yang bersifat rapuh (brittle) mungkin memerlukan penambahan eksipien tertentu untuk meningkatkan kompresibilitas. Oleh karena itu, pemahaman terhadap sifat mekanik API sangat penting dalam menentukan komposisi formulasi. Selain itu, sifat higroskopisitas API juga perlu diperhatikan dalam formulasi tablet. API yang mudah menyerap kelembaban dapat mengalami perubahan fisik dan kimia yang berdampak pada stabilitas produk. Untuk mengatasi hal ini, dapat digunakan eksipien yang sesuai serta kemasan yang mampu melindungi produk dari kelembaban. (Aulton & Taylor, 2018; Sinko, 2011)

Dalam skala industri, sifat API juga berpengaruh terhadap efisiensi proses produksi. API dengan sifat yang tidak sesuai dapat menyebabkan masalah seperti sticking, picking, capping, dan lamination pada tablet. Masalah ini tidak hanya memengaruhi kualitas produk, tetapi juga meningkatkan biaya produksi dan waktu proses. Dengan demikian, sifat fisika dan kimia API merupakan faktor utama

yang harus dipertimbangkan dalam formulasi tablet. Pemahaman yang mendalam serta pengendalian yang tepat terhadap sifat-sifat tersebut akan membantu dalam menghasilkan sediaan tablet yang memiliki kualitas tinggi, stabil, aman, dan efektif dalam memberikan efek terapi. (Remington, 2013; Allen, 2013)

BAB III

EKSIPIEN DALAM TABLET

3. 1 Pengertian Eksipien

Eksipien merupakan bahan tambahan yang tidak memiliki aktivitas farmakologis secara langsung, tetapi berperan penting dalam pembentukan dan kualitas sediaan tablet. Keberadaan eksipien berfungsi sebagai pembawa zat aktif serta mendukung berbagai aspek formulasi, seperti meningkatkan stabilitas, memperbaiki karakteristik fisik sediaan, mengendalikan pelepasan obat, menjaga pH dan osmolaritas, serta meningkatkan penerimaan pasien terhadap produk obat. Oleh karena itu, pemilihan jenis dan proporsi eksipien yang tepat menjadi faktor penting dalam menghasilkan sediaan yang efektif, aman, dan berkualitas.

Salah satu karakteristik eksipien yang sangat memengaruhi mutu tablet adalah ukuran partikel (*particle size*). Ukuran partikel berpengaruh terhadap sifat alir serbuk, kemampuan kompresi, homogenitas campuran, serta karakteristik tablet yang dihasilkan. Menurut pedoman farmakope, seperti Farmakope Indonesia dan *United States Pharmacopeia* (USP), ukuran partikel dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa kategori, antara lain sangat kasar ($>1000\ \mu\text{m}$), kasar ($355\text{--}1000\ \mu\text{m}$), agak kasar ($180\text{--}355\ \mu\text{m}$), halus ($125\text{--}180\ \mu\text{m}$), dan sangat halus ($<125\ \mu\text{m}$). Klasifikasi ini digunakan sebagai acuan dalam pemilihan bahan baku dan pengendalian mutu formulasi.

Ukuran partikel eksipien yang sesuai dapat meningkatkan keseragaman pencampuran dan distribusi zat aktif dalam tablet. Partikel yang terlalu besar berpotensi menyebabkan segregasi selama proses pencampuran, sedangkan partikel yang terlalu kecil dapat menurunkan sifat alir serbuk serta meningkatkan risiko terjadinya aglomerasi. Selain itu, ukuran partikel juga memengaruhi kekerasan tablet, waktu hancur, porositas, dan laju disolusi, sehingga berkontribusi terhadap kinerja sediaan secara keseluruhan.

Dalam proses formulasi, ukuran partikel eksipien umumnya dikendalikan melalui berbagai metode, seperti pengayakan (*sieving*), penggilingan (*milling*), dan granulasi. Proses-proses tersebut bertujuan untuk menghasilkan distribusi ukuran partikel yang optimal sehingga dapat meningkatkan kualitas tablet, baik dari aspek mekanik maupun biofarmasetik. Eksipien yang umum digunakan, seperti laktosa, selulosa mikrokristalin (*microcrystalline cellulose*), dan pati, dipilih tidak hanya berdasarkan fungsi farmasetiknya, tetapi juga berdasarkan karakteristik ukuran partikelnya agar sesuai dengan kebutuhan formulasi dan proses manufaktur yang digunakan. (Handbook of Pharmaceutical Excipients, 2012)

Dengan demikian, dapat dikatakan bahwa eksipien merupakan komponen vital dalam formula tablet yang berfungsi untuk mendukung stabilitas, efektivitas, dan kualitas obat. Pemahaman mengenai karakteristik eksipien, terutama ukuran partikel, adalah aspek yang sangat penting dalam pengembangan sediaan farmasi yang sesuai dengan standar kualitas dan keamanan yang ditetapkan oleh lembaga

regulasi seperti World Health Organization (World Health Organization, 2021).

3. 2 Klasifikasi Eksipien

Eksipien yang terdapat dalam tablet dikategorikan berdasarkan peran utamanya dalam mendukung kualitas, stabilitas, serta bioavailabilitas obat. Salah satu kategori yang signifikan adalah pengisi (diluent), yang berfungsi untuk menambah volume tablet agar mudah dikompresi dan memiliki dimensi yang pas untuk dikonsumsi. Contoh bahan pengisi yang sering dipakai meliputi laktosa, mikrokristalin selulosa (MCC), serta kalsium fosfat. Dimensi partikel pengisi memiliki pengaruh besar terhadap karakteristik aliran dan kompresibilitas; biasanya berada dalam rentang 50 hingga 300 μm , di mana ukuran yang lebih seragam akan menghasilkan tablet dengan bobot yang stabil (Aulton, 2018; Rowe *et al.*, 2009).

Selanjutnya, ada pengikat (binder) yang berperan dalam meningkatkan kohesi antara partikel, sehingga tablet tidak mudah rusak saat ditangani. Bahan yang sering dipakai sebagai binder antara lain povidon (PVP), gelatin, dan pati. Ukuran partikel binder umumnya lebih halus, berkisar antara 10 hingga 100 μm , karena distribusi seragam dalam campuran serbuk diperlukan untuk membentuk granul yang padat (Rowe *et al.*, 2009; Lieberman *et al.*, 1990).

Eksipien selanjutnya adalah penghancur (disintegrant) yang berfungsi mempercepat proses pembongkaran tablet ketika bersentuhan dengan cairan tubuh. Contohnya termasuk pati, natrium starch glycolate, dan crospovidone.

Ukuran partikel penghancur biasanya berada dalam kisaran 20 hingga 200 μm , karena ukuran ini memungkinkan penyerapan air yang optimal dan pembengkakan yang efektif (Lieberman *et al.*, 1990; Aulton, 2018).

Di samping itu, ada pelicin (lubricant) yang berfungsi untuk mengurangi gesekan antara massa tablet dan permukaan cetakan selama proses kompresi. Contoh pelicin yang biasa digunakan meliputi magnesium stearat dan asam stearat. Ukuran partikel pelicin cenderung sangat kecil, biasanya kurang dari 50 μm , untuk memastikan pelapisan yang merata pada permukaan partikel lain, meskipun penggunaan yang berlebihan dapat mengurangi kekuatan tablet (Rowe *et al.*, 2009; (Ansel, 2014).

Glidan (glidant) juga termasuk dalam klasifikasi eksipien, yang berfungsi meningkatkan kemampuan aliran serbuk. Contohnya adalah silika koloidal (colloidal silicon dioxide) dengan ukuran partikel yang sangat halus, sekitar 1 hingga 10 μm , sehingga dapat mengisi celah antar partikel dan mengurangi kohesi berlebih (Allen, 2013; Rowe *et al.*, 2009).

Terakhir, terdapat eksipien tambahan seperti pewarna, pemanis, dan agen perasa yang ditujukan untuk meningkatkan estetika dan penerimaan oleh pasien. Ukuran partikel bahan tersebut bervariasi tergantung pada jenisnya, tetapi umumnya disesuaikan agar homogen dalam campuran, biasanya berkisar antara 10 hingga 200 μm . Secara keseluruhan, ukuran partikel eksipien merupakan elemen krusial dalam formulasi tablet karena memengaruhi karakteristik aliran, kompresibilitas, serta pelepasan obat dari sediaan (Aulton, 2018; Allen, 2013).

3. 3 Pengisi (Diluent)

Zat pengisi berfungsi untuk meningkatkan volume tablet agar ukuran dan beratnya sesuai untuk manipulasi, pencetakan, dan konsumsi. Fungsi ini sangat krusial, terutama bagi zat aktif dengan dosis rendah yang tidak dapat dirangkai menjadi tablet yang stabil secara fisik tanpa tambahan bahan. Contoh zat pengisi yang umum digunakan meliputi laktosa, selulosa mikrokristalin, pati, dan kalsium fosfat dibasa. Pemilihan zat pengisi sangat bergantung pada karakteristik fisik dan kimia zat aktif, seperti kelarutan, kompatibilitas, dan stabilitas. Ukuran partikel pengisi merupakan faktor penting yang memengaruhi atribut fisik dan kinerja tablet. Secara umum, ukuran partikel berkisar antara 10–500 μm , tergantung pada jenis material dan metode produksi yang digunakan. Partikel yang lebih kecil memiliki luas permukaan yang lebih besar sehingga dapat meningkatkan kohesi antartpartikel, sedangkan partikel yang lebih besar umumnya memiliki kemampuan alir yang lebih baik, namun dapat menghasilkan tablet dengan kekerasan yang lebih rendah apabila tidak dikombinasikan dengan bahan lain (Lieberman *et al.*, 1990).

Bahan pengisi berperan untuk meningkatkan berat campuran sehingga jumlah massa yang diperoleh cukup untuk dikempa. Sebagai standar, tablet memiliki berat minimum sekitar 50 mg. Oleh karena itu, zat aktif dengan dosis kecil memerlukan penambahan bahan pengisi untuk meningkatkan volume serbuk sehingga dapat dikempa menjadi tablet dengan ukuran tertentu. Bahan pengisi juga dapat memengaruhi sifat kompaksi dan kompresibilitas tablet. Pada beberapa eksipien, satu material dapat berfungsi

sebagai bahan pengisi sekaligus bahan pengikat. Material tersebut dikenal sebagai *filler-binder*. *Filler-binder* harus memenuhi beberapa kriteria, antara lain memiliki kemampuan kompaksi dan aliran yang baik, kompatibel dengan bahan lain, serta memiliki stabilitas yang tinggi. Umumnya, *filler-binder* merupakan bahan hasil proses modifikasi yang memiliki sifat lebih baik dibandingkan bahan dasarnya. *Co-processed excipients* adalah bahan yang telah mengalami pengolahan melalui kombinasi beberapa eksipien sehingga menghasilkan perubahan sifat fisik tanpa mengubah struktur kimianya. *Filler-binder* dapat digunakan pada metode kempa langsung (*direct compression*) karena memiliki ukuran partikel yang lebih besar dan bentuk yang lebih sferis, sehingga memberikan sifat alir yang optimal (Nanda *et al.* , 2020).

Co-processed excipients adalah bahan yang telah mengalami pengolahan melalui kombinasi beberapa eksipien sehingga menghasilkan perubahan sifat fisik tanpa mengubah struktur kimianya. *Filler-binder* dapat digunakan pada metode kempa langsung (*direct compression*) karena memiliki ukuran partikel yang lebih besar dan bentuk yang lebih sferis, sehingga memberikan sifat alir yang optimal (Nanda *et al.* , 2020). Bahan pengisi idealnya bersifat inert, tidak higroskopis, biokompatibel, memiliki karakteristik biofarmasetika yang baik, tidak berasa, serta ekonomis untuk menekan biaya produksi. Laktosa, selulosa dan turunannya, serta kalsium fosfat merupakan bahan yang paling sering digunakan sebagai pengisi maupun pengikat dalam tablet. Contohnya meliputi *microcrystalline cellulose* (Avicel PH 101 dan Avicel PH 102), *spray dried lactose* (SDL), Pati 1500, serta kalsium sulfat dihidrat bahan lain yang bisa digunakan

sebagai pengisi adalah dekstrosa monohidrat. (Hadisoewignyo *et al.* , 2011).

Bahan pengisi dapat digunakan dalam formulasi tablet yang mengandung zat aktif sintetis maupun ekstrak tanaman. Keberadaan bahan pengisi dapat memengaruhi sifat granul serta karakteristik fisik tablet yang dihasilkan. Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Syukri *et al.* (2018), yang membandingkan sifat granul dan karakteristik fisik tablet ekstrak buah mahkota dewa menggunakan berbagai jenis bahan pengisi, diperoleh bahwa formula yang menggunakan laktosa menunjukkan kompresibilitas yang baik dengan nilai Carr Index sebesar $19,48 \pm 0,21\%$. Sebaliknya, formula yang menggunakan amilum dan kalsium fosfat memiliki kompresibilitas yang lebih rendah dengan nilai Carr Index masing-masing sebesar $25,28 \pm 0,24\%$ dan $23,19 \pm 0,98\%$. Selain itu, hasil penelitian menunjukkan bahwa tablet yang menggunakan laktosa sebagai bahan pengisi memiliki tingkat kekerasan tertinggi, yaitu $6,00 \pm 0,52 \text{ kg/cm}^2$, sedangkan tablet yang menggunakan amilum sebagai bahan pengisi memiliki tingkat kekerasan terendah, yaitu $4,76 \pm 0,35 \text{ kg/cm}^2$. (Syukri *et al.* , 2018) .

Metode granulasi juga berpengaruh terhadap ukuran partikel akhir dalam pembuatan tablet. Pada granulasi basah, partikel-partikel kecil akan bergabung membentuk granul yang lebih besar dengan ukuran sekitar 200–1000 μm . Pembentukan granul tersebut dapat meningkatkan sifat alir dan keseragaman campuran. Sebaliknya, pada granulasi kering, ukuran partikel yang dihasilkan cenderung lebih bervariasi tergantung pada tekanan kompresi yang

digunakan selama proses pembentukan *slug* atau *roller compaction* (Ansel, 2014).

3. 4 Pengikat (Binder)

Bahan pengikat (binder) merupakan komponen vital dalam formulasi tablet yang berfungsi utama untuk menyatukan partikel-partikel serbuk selama proses granulasi. Kehadiran pengikat memberikan kekuatan mekanik yang memadai pada tablet, menjamin sediaan tidak mudah rusak, pecah, atau hancur sebelum waktunya, serta menjaga integritas fisik tablet selama proses pengemasan, distribusi, dan penyimpanan. Kekurangan porsi atau jenis pengikat yang tepat akan menghasilkan tablet yang rapuh dan mudah pecah. Sebaliknya, penggunaan bahan pengikat yang berlebihan dapat meningkatkan kekerasan tablet secara ekstrem, sehingga menghambat proses disintegrasi dan memperlambat pelarutan zat aktif di dalam saluran pencernaan. Penggunaan bahan pengikat disesuaikan dengan metode manufaktur tablet yang dipilih:

- *Granulasi Kering dan Kompresi Langsung*: Menggunakan pengikat kering (drybinders) yang dicampurkan langsung dengan eksipien lainnya. Pengikat jenis ini beroperasi melalui tekanan fisik tanpa bantuan pelarut. Pengikat kering yang ideal mampu menghasilkan tablet dengan kekuatan tarik tinggi namun memiliki Tingkat kerapuhan (friabilitas) yang rendah. Contoh pengikat kering yang sering diteliti meliputi hidroksi propil selulosa (HPC), metil selulosa, amilum, dan polivinil pirolidon (PVP). Diantara bahan tersebut, HPC menghasilkan tablet dengan kerapuhan yang sangat

rendah, sedangkan amilum dinilai kurang cocok sebagai pengikat kering. (Arndt & Kleinebudde, 2018).

- *Granulasi Basah*: Bahan pengikat umumnya dilarutkan terlebih dahulu menggunakan pelarut yang sesuai untuk membentuk massa elastis dan koheren dari campuran serbuk, menghasilkan jembatan cair antarpartikel yang kemudian mengeras menjadi jembatan padat setelah proses pengeringan. Granul yang terbentuk dari proses ini biasanya ukuran partikel berkisar antara 200 hingga 1000 μm , yang sangat efektif dalam memperbaiki sifat aliran (flowability) dan keseragaman campuran serbuk sebelum dikompresi. (Ansel, 2014).

Dalam teknik granulasi basah, bahan pengikat yang digunakan dapat diklasifikasikan ke dalam beberapa kelompok polimer:

Kelompok Polimer Polimer Alami: Contoh Bahan Pengikat Gelatin, akasia, tragakan, pati (amilum), guaran, dan gula (sukrosa serta glukosa).

Kelompok Polimer Polimer Semi-Sintetik & Sintetik: Contoh Bahan Pengikat Povidone (polivinil pirolidon, PVP), Copovidone, hidroksi propil selulosa (HPC), metil selulosa, hidroksi propil metil selulosa (HPMC/hipermelos), etil selulosa, natrium karboksimetil selulosa (Na-CMC), dan yang dimodifikasi.

Pada kasus tertentu, granulasi basah dapat dilakukan hanya dengan menambahkan pelarut murni seperti air distilasi (aquadest) ke dalam zat aktif, baik dengan atau tanpa penambahan bahan pengisi. Contoh sediaan yang dapat tergranulasi hanya dengan bantuan aquadest adalah tablet glukosamin dan kondroitin. Meski demikian, karena tidak

semua zat aktif dan pengisi memiliki kemampuan alami untuk membentuk massa yang koheren, penambahan eksipien pengikat tetap menjadi kebutuhan mutlak bagi sebagian besar formulasi tablet. Pengaruh Konsentrasi dan Optimasi Pengikat Secara umum, peningkatan konsentrasi serta volume larutan pengikat yang diaplikasikan dalam formulasi akan meningkatkan viskositas larutan, menurunkan tegangan permukaan, dan mengurangi sudut kontak. Fenomena fisik ini berkontribusi dalam memperbesar ukuran partikel granul serta menurunkan tingkat kerapuhan tablet akhir. Namun, tujuan utama dari optimasi formulasi bukanlah untuk mencapai nilai kekerasan maksimum pada granul atau tablet, melainkan untuk menghasilkan tablet yang memiliki kekuatan mekanik dan persentase kerapuhan yang memenuhi standar farmakope dengan meminimalkan kuantitas bahan pengikat yang digunakan. Karakterisasi ukuran partikel bahan pengikat serta optimasi konsentrasinya merupakan langkah krusial dalam menjamin pengembangan sediaan tablet yang stabil, bermutu tinggi, dan memenuhi kriteria kualitas industri farmasi. (Dürig & Karan, 2019).

Oleh karena itu, bahan pengikat adalah elemen vital dalam formulasi tablet yang tidak hanya memengaruhi kekuatan mekanik tetapi juga karakteristik pelepasan zat aktif.

Karakterisasi ukuran partikel dari bahan pengikat dan optimasi konsentrasinya menjadi langkah penting dalam pengembangan sediaan tablet yang memadai, stabil, dan memenuhi kriteria kualitas farmasi (Sinko, 2011).

3. 5 Penghancur (Disintegrant)

Disintegrant merupakan bahan tambahan (*eksipien*) yang digunakan dalam formulasi tablet untuk mempercepat proses penghancuran atau disintegrasi tablet setelah kontak dengan cairan saluran pencernaan. Fungsi utama bahan ini adalah membantu tablet terpecah menjadi partikel-partikel yang lebih kecil, sehingga memperluas luas permukaan zat aktif yang kontak dengan medium dan mempercepat proses pelarutan (*disolusi*).

Keberadaan *disintegrant* dalam formulasi tablet dapat meningkatkan laju disolusi dibandingkan dengan tablet yang tidak mengandung bahan penghancur. Efektivitas masing-masing *disintegrant* dalam mempercepat proses disintegrasi dapat berbeda-beda, tergantung pada mekanisme kerja, konsentrasi, serta karakteristik fisikokimianya. Berdasarkan kemampuannya dalam menghancurkan tablet, *disintegrant* umumnya dikelompokkan menjadi dua kategori, yaitu *conventional disintegrant* (bahan penghancur konvensional) dan *superdisintegrant*. Kelompok *superdisintegrant* memiliki kemampuan yang lebih tinggi dalam mempercepat penghancuran tablet, sehingga banyak digunakan pada formulasi yang memerlukan waktu hancur yang singkat dan pelepasan zat aktif yang lebih cepat. (van der Merwe *et al.* , 2020).

Disintegrant bekerja melalui berbagai mekanisme untuk mempercepat proses penghancuran tablet setelah kontak dengan cairan. Mekanisme tersebut meliputi pengembangan (*swelling*), aksi kapiler (*wicking*), pemulihan tegangan (*strain recovery*), pelemahan ikatan antarpartikel, serta interaksi termal. Di antara berbagai mekanisme

tersebut, pengembangan merupakan mekanisme yang paling umum dijumpai pada bahan penghancur tablet. Pada proses ini, partikel *disintegrant* menyerap cairan dan mengalami peningkatan volume secara signifikan, sehingga menghasilkan tekanan internal yang menyebabkan struktur tablet terpecah menjadi partikel-partikel yang lebih kecil.

Salah satu bahan penghancur yang banyak digunakan adalah crospovidone, yang termasuk dalam kelompok *superdisintegrant*. Berbagai penelitian menunjukkan bahwa peningkatan konsentrasi crospovidone dalam formulasi tablet dapat mempercepat waktu hancur sediaan. Waktu hancur yang lebih singkat diharapkan dapat mempercepat proses disolusi zat aktif, sehingga meningkatkan ketersediaan obat untuk diabsorpsi dan mendukung tercapainya efek terapeutik yang optimal.

Berbeda dengan beberapa *superdisintegrant* lain yang bekerja terutama melalui mekanisme pengembangan, crospovidone menghancurkan tablet terutama melalui mekanisme aksi kapiler (*wicking*). Mekanisme ini memungkinkan cairan dengan cepat masuk ke dalam pori-pori tablet melalui gaya kapiler, sehingga mempercepat penetrasi air ke dalam matriks tablet dan memicu proses disintegrasi secara efektif. (Pratiwi *et al.*, 2019).

Berbagai jenis *disintegrant* telah digunakan dalam formulasi tablet untuk meningkatkan kecepatan disintegrasi sediaan. Beberapa contoh yang umum digunakan meliputi sodium starch glycolate (SSG) yang tersedia secara komersial sebagai Explotab® dan Primojel®, polacrilin potassium (Amberlite IRP88® dan Kyron T-314®), crospovidone (Polyplasdone XL® dan Polyplasdone XL 10®),

croscarmellose sodium (CCS) yang dikenal sebagai Ac-Di-Sol®, dibasic calcium phosphate (Di-Cafos C92-14®), hydroxypropyl cellulose (HPC), serta microcrystalline cellulose (MCC) dengan berbagai grade seperti MCC1000, MCC700, MCC500, Avicel PH101, dan Avicel PH102.

Efektivitas berbagai bahan penghancur tersebut telah banyak diteliti, salah satunya oleh Soundaranathan dan rekan-rekannya pada tahun 2020. Penelitian tersebut mengevaluasi kemampuan pengembangan (*swelling capacity*) beberapa *disintegrant*, termasuk SSG, CCS, HPC, dan berbagai grade MCC. Hasil penelitian menunjukkan bahwa sodium starch glycolate memiliki kapasitas pengembangan yang paling tinggi dibandingkan bahan penghancur lainnya. Berdasarkan hasil pengujian, urutan kemampuan pengembangan yang diperoleh adalah SSG, CCS, HPC, diikuti oleh kelompok MCC dengan urutan MCC1000, MCC700, MCC500, Avicel PH101, dan Avicel PH102.

Temuan tersebut menunjukkan bahwa kemampuan pengembangan merupakan salah satu faktor penting yang memengaruhi efektivitas *disintegrant* dalam mempercepat proses penghancuran tablet. Semakin tinggi kapasitas pengembangan suatu bahan penghancur, semakin besar kemampuannya dalam menghasilkan tekanan internal yang dapat mempercepat disintegrasi sediaan. (Quodbach & Kleinebudde, 2015).

Ukuran partikel *disintegrant* merupakan salah satu faktor penting yang memengaruhi efektivitasnya dalam mempercepat proses disintegrasi tablet. Secara umum, ukuran partikel bahan penghancur berada pada kisaran 10–100 μm , meskipun rentang tersebut dapat bervariasi

tergantung pada jenis dan karakteristik bahan yang digunakan. Ukuran partikel berperan dalam menentukan luas permukaan kontak dengan medium cair, sehingga memengaruhi kemampuan *disintegrant* dalam menyerap air dan memicu penghancuran tablet.

Partikel yang berukuran lebih kecil memiliki luas permukaan spesifik yang lebih besar, sehingga mampu meningkatkan penyerapan cairan dan mempercepat proses disintegrasi. Kondisi ini dapat mendukung pelepasan zat aktif yang lebih cepat melalui peningkatan laju pelarutan tablet. Namun, ukuran partikel yang terlalu halus dapat meningkatkan gaya kohesi antartikel, yang berpotensi menurunkan sifat alir campuran serbuk dan menyulitkan proses pencampuran maupun pengempaan selama pembuatan tablet.

Oleh karena itu, pemilihan ukuran partikel *disintegrant* yang optimal perlu dilakukan untuk mencapai keseimbangan antara efektivitas penghancuran tablet dan karakteristik proses manufaktur, sehingga dapat diperoleh sediaan dengan mutu dan kinerja yang baik. (Lieberman *et al.*, 1990).

Pemilihan jenis serta ukuran partikel *disintegrant* merupakan faktor yang sangat penting dalam menentukan waktu hancur (*disintegration time*) dan profil disolusi tablet. Karakteristik bahan penghancur, termasuk ukuran partikelnya, akan memengaruhi kemampuan penyerapan cairan, mekanisme disintegrasi, serta kecepatan pelepasan zat aktif dari sediaan. Oleh karena itu, pemilihan *disintegrant* harus disesuaikan dengan tujuan formulasi dan karakteristik bahan aktif yang digunakan.

Konsentrasi *disintegrant* dalam formulasi tablet umumnya berada pada kisaran 2–5% dari total bobot tablet, meskipun jumlah yang digunakan dapat bervariasi bergantung pada jenis bahan penghancur dan sifat formulasi. Penggunaan *disintegrant* dengan ukuran partikel yang sesuai dapat meningkatkan penetrasi medium cair ke dalam struktur tablet, sehingga mempercepat proses disintegrasi dan mendukung pelepasan zat aktif secara lebih efisien.

Sebaliknya, pemilihan jenis, ukuran partikel, atau konsentrasi *disintegrant* yang kurang tepat dapat menyebabkan proses penghancuran tablet tidak berlangsung secara optimal. Kondisi tersebut dapat mengakibatkan tablet mengalami disintegrasi terlalu cepat sehingga memengaruhi stabilitas pelepasan obat, atau sebaliknya mengalami keterlambatan disintegrasi yang dapat menghambat proses disolusi dan menurunkan ketersediaan obat untuk diabsorpsi. (Allen, 2013).

Dalam proses formulasi tablet, *disintegrant* dapat ditambahkan secara intragranular maupun ekstragranular. Metode intragranular dilakukan dengan mencampurkan bahan penghancur ke dalam massa sebelum proses granulasi, sedangkan metode ekstragranular dilakukan dengan menambahkan *disintegrant* setelah granul terbentuk. Penambahan secara ekstragranular umumnya memberikan efek disintegrasi yang lebih cepat karena partikel bahan penghancur berada di sekitar atau pada permukaan granul, sehingga lebih mudah berinteraksi dengan medium cair dan mempercepat penetrasi air ke dalam tablet.

Pada proses granulasi, ukuran partikel granul yang dihasilkan umumnya berada pada kisaran 200–1000 μm , tergantung pada metode dan kondisi proses yang digunakan. Meskipun demikian, efektivitas *disintegrant* tidak hanya dipengaruhi oleh ukuran granul akhir, tetapi juga oleh ukuran serta distribusi partikel bahan penghancur sebelum proses granulasi. Distribusi partikel yang optimal dapat meningkatkan homogenitas penyebaran *disintegrant* dalam formulasi, sehingga proses disintegrasi berlangsung lebih konsisten dan efisien. (Ansel, 2014).

Dengan demikian, *disintegrant* merupakan salah satu komponen penting dalam formulasi tablet yang berperan langsung dalam proses disintegrasi dan pelepasan zat aktif. Kinerja bahan penghancur akan memengaruhi kecepatan tablet hancur, laju disolusi, serta ketersediaan obat untuk diabsorpsi oleh tubuh. Oleh karena itu, pemilihan *disintegrant* yang tepat menjadi faktor penting dalam menjamin mutu dan efektivitas sediaan.

Beberapa karakteristik yang perlu diperhatikan dalam pemilihan *disintegrant* meliputi ukuran partikel, kemampuan menyerap cairan (*water uptake*), kapasitas pengembangan (*swelling capacity*), serta mekanisme penghancuran yang dimilikinya. Evaluasi terhadap parameter-parameter tersebut diperlukan untuk memastikan bahwa tablet yang dihasilkan memenuhi persyaratan mutu farmasetika, memiliki kinerja pelepasan obat yang optimal, serta mampu memberikan efek terapeutik yang diharapkan. (Sinko, 2011).

3. 6 Pelicin (Lubricant)

Bahan pelicin dalam formulasi tablet dapat diklasifikasikan menjadi tiga kelompok berdasarkan fungsinya, yaitu *glidant*, *lubricant*, dan *anti-adherent*. *Glidant* berfungsi meningkatkan sifat alir (*flowability*) serbuk atau granul sehingga proses pengisian cetakan berlangsung lebih seragam. *Lubricant* berperan mengurangi gesekan antara massa tablet dengan dinding cetakan selama proses kompresi dan ejsi tablet. Sementara itu, *anti-adherent* digunakan untuk mencegah melekatnya serbuk atau granul pada permukaan punch dan die mesin cetak tablet, sehingga dapat mengurangi terjadinya cacat pada sediaan yang dihasilkan. (Shaikh *et al.* , 2018).

- **Glidan**

Glidant merupakan bahan tambahan yang digunakan untuk meningkatkan sifat alir (*flowability*) serbuk atau granul. Sifat alir merupakan parameter penting dalam proses pembuatan tablet karena berpengaruh terhadap keseragaman pengisian cetakan, bobot tablet, serta efisiensi proses produksi. Kemampuan alir suatu serbuk dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain ukuran partikel, distribusi ukuran partikel, kadar air, bentuk partikel, serta karakteristik permukaannya.

Dalam beberapa kondisi, sifat alir serbuk perlu ditingkatkan untuk memastikan proses manufaktur berjalan secara optimal. Salah satu metode yang umum digunakan adalah penambahan *glidant*. Bahan ini bekerja dengan menempel pada permukaan partikel

serbuk atau granul, sehingga mengurangi gaya kohesi antarpartikel dan memperbaiki karakteristik alir campuran. Dengan berkurangnya interaksi antarpartikel, serbuk dapat mengalir lebih bebas dan seragam selama proses pengolahan.

Sebagian besar *glidant* yang digunakan dalam formulasi tablet merupakan bahan anorganik. Berbagai jenis *glidant* tersedia secara komersial dengan komposisi dan karakteristik fisik yang berbeda-beda. Salah satu kelompok yang banyak digunakan adalah *glidant* berbasis silika, yang memiliki sifat khas berupa ukuran partikel sangat kecil (hingga skala nanometer), luas permukaan spesifik yang tinggi, serta densitas curah (*bulk density*) yang rendah. Karakteristik tersebut menjadikan silika efektif dalam meningkatkan sifat alir serbuk, sekaligus membantu mengendalikan kohesi dan adhesi antarpartikel pada formulasi sediaan padat.

Hingga saat ini, belum terdapat ketentuan baku mengenai jumlah optimal *glidant* yang harus ditambahkan dalam suatu formulasi. Oleh karena itu, pemilihan jenis maupun konsentrasi *glidant* umumnya ditentukan berdasarkan karakteristik bahan yang digunakan serta pengalaman dan pertimbangan formulator. Beberapa contoh bahan yang umum digunakan sebagai *glidant* antara lain Aerosil® dan Cab-O-Sil®, yang keduanya merupakan silika koloidal dengan kemampuan yang baik dalam memperbaiki sifat alir serbuk. (Sunkara & Capece, 2018).

- **Lubrikan**

Dalam formulasi tablet, penggunaan bahan pelicin (*lubricant*) diperlukan untuk mengurangi gesekan antara massa tablet dengan komponen mesin selama proses kompresi dan eaksi tablet. Selain meningkatkan efisiensi proses manufaktur, bahan pelicin juga berperan dalam mencegah kerusakan tablet, seperti retak, pecah, atau terkelupas saat proses pencetakan berlangsung. Meskipun demikian, penggunaan pelicin dapat memengaruhi berbagai karakteristik tablet, termasuk memperpanjang waktu hancur, menurunkan laju disolusi, serta dalam kondisi tertentu memengaruhi kekuatan mekanik tablet. Oleh karena itu, pemilihan jenis dan konsentrasi pelicin yang tepat menjadi aspek penting untuk meminimalkan dampak negatif terhadap mutu sediaan.

Beberapa bahan yang umum digunakan sebagai pelicin antara lain magnesium stearat, natrium stearil fumarat (*sodium stearyl fumarate*), dan asam stearat. Efektivitas pelicin dalam formulasi dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti jenis dan konsentrasi pelicin, lama serta kecepatan pencampuran, tipe alat pencampur yang digunakan, dan metode pelumasan (*lubrication method*) yang diterapkan selama proses produksi.

Magnesium stearat merupakan salah satu pelicin yang paling banyak digunakan dalam formulasi tablet karena efektif dan relatif ekonomis. Bahan ini bersifat hidrofobik dan dapat membentuk lapisan tipis yang tidak larut dalam air pada permukaan partikel selama

proses pencampuran. Lapisan hidrofobik tersebut dapat menghambat penetrasi air ke dalam tablet, sehingga memperlambat proses disintegrasi dan pada akhirnya menurunkan laju disolusi zat aktif.

Peran pelicin menjadi semakin penting pada formulasi tablet effervescent. Tablet jenis ini dirancang untuk menghasilkan larutan yang jernih dan homogen setelah dilarutkan dalam air, sehingga penggunaan pelicin yang larut dalam air lebih diutamakan. Namun, jumlah pelicin yang bersifat larut air relatif terbatas dibandingkan pelicin hidrofobik yang lebih umum digunakan. Selain itu, beberapa pelicin larut air umumnya memiliki biaya yang lebih tinggi. Contoh bahan yang dapat digunakan sebagai pelicin larut air antara lain L-leusin (*L-leucine*), glisin (*glycine*), natrium benzoat (*sodium benzoate*), natrium propionat (*sodium propionate*), dan asam adipat (*adipic acid*).

Dengan demikian, pemilihan pelicin harus mempertimbangkan keseimbangan antara efektivitas proses manufaktur dan karakteristik produk akhir, sehingga tablet yang dihasilkan tetap memenuhi persyaratan mutu, stabilitas, serta kinerja farmasetika yang diharapkan. (de Backere *et al.*, 2022; Puckhaber *et al.*, 2022; Sunkara & Capece, 2018).

- **Anti-Adherent**

Anti-adherent merupakan bahan tambahan yang digunakan untuk mencegah melekatnya serbuk atau granul pada permukaan punch dan die selama proses pencetakan tablet. Penggunaan *anti-adherent* bertujuan

untuk mengurangi terjadinya penempelan partikel pada komponen mesin, sehingga dapat mencegah cacat tablet, menjaga keseragaman produk, serta meningkatkan efisiensi proses produksi.

Beberapa bahan pelicin (*lubricant*) juga memiliki fungsi ganda sebagai *anti-adherent*. Salah satu contohnya adalah magnesium stearat, yang selain berperan mengurangi gesekan selama proses kompresi dan eaksi tablet, juga dapat mencegah adhesi partikel pada permukaan punch. Selain magnesium stearat, eksipien lain seperti talkum dan pati (*starch*) juga sering digunakan sebagai *anti-adherent* karena kemampuannya mengurangi kecenderungan serbuk untuk menempel pada peralatan selama proses manufaktur. (Michael E. Aulton, 2018).

Silikon dioksida koloid merupakan salah satu bahan yang paling sering digunakan sebagai agen antiadheren. Pada proses pencampuran, bahan pelicin umumnya ditambahkan pada tahap akhir dan dicampur dalam waktu yang relatif singkat untuk menghindari terjadinya pelapisan yang berlebihan pada partikel. Keseragaman distribusi ukuran partikel pelicin menjadi faktor penting dalam memastikan efektivitas pelumasan tanpa menurunkan kemampuan kompresi campuran. Selain itu, interaksi antara pelicin dan eksipien lainnya, seperti bahan pengikat maupun penghancur, perlu diperhatikan karena dapat memengaruhi kualitas serta performa tablet yang dihasilkan secara keseluruhan. (Ansel, 2014).

Dengan demikian, pelicin merupakan salah satu komponen penting dalam formulasi tablet karena berperan dalam mendukung kelancaran proses produksi serta menentukan mutu produk akhir. Pengaturan ukuran partikel dan konsentrasi pelicin yang tepat menjadi faktor krusial untuk menghasilkan tablet dengan sifat mekanik yang baik, waktu hancur yang sesuai, serta karakteristik disolusi yang optimal. (Sinko, 2011).

3. 7 Penyalut

Proses penyalutan tablet bertujuan untuk mengendalikan karakteristik sediaan, melindungi tablet dari kerusakan selama distribusi, serta memperbaiki penampilan produk. Penyalutan dilakukan dengan melapisi tablet inti menggunakan bahan tertentu hingga terbentuk lapisan film tipis pada permukaannya. Polimer berbasis selulosa, seperti metil selulosa dan hidroksipropil metil selulosa, banyak digunakan sebagai bahan penyalut. Selain itu, pati alami, termasuk pati singkong, dapat dimanfaatkan sebagai bahan penyalut setelah melalui modifikasi, seperti pregelatinisasi, guna meningkatkan efektivitas dan kualitas lapisan yang dihasilkan (Puri *et al.* , 2018; R. Shaikh *et al.* , 2018).

Berdasarkan fungsinya, bahan penyalut tablet dapat dibagi menjadi penyalut nonfungsional dan penyalut fungsional. Penyalut nonfungsional berfungsi membentuk lapisan pelindung pada permukaan tablet yang dapat mengurangi kontak langsung zat aktif dengan lidah, sehingga membantu menutupi rasa pahit obat. Contohnya adalah hidroksipropil metil selulosa, hidroksipropil selulosa,

polivinil pirolidon, polivinil alkohol, dan polietilen glikol. Sementara itu, penyalut fungsional tidak hanya melindungi tablet, tetapi juga dapat meningkatkan stabilitas produk dan mengendalikan pelepasan zat aktif. Bahan yang umum digunakan sebagai penyalut fungsional meliputi selulosa asetat ftalat, hidrosipropil metil selulosa ftalat, etil selulosa, kopolimer asam metakrilat, polivinil asetat, dan shellac. . (Felton dan Porter, 2013; Zaid, 2020).

3. 8 Pewarna dan Pemanis

Bahan pewarna dan pemanis merupakan komponen yang biasanya menjadi pilihan terakhir saat mempertimbangkan eksipien dalam format tablet. Keberadaan atau ketiadaan dua jenis bahan tambahan ini tidak memberikan dampak signifikan terhadap karakteristik fisik dan kimia tablet. Namun demikian, pewarna dan pemanis dapat meningkatkan daya tarik pada konsumen serta mendorong kepatuhan pasien dalam mengonsumsi obat. Pewarna biasanya bisa dicampurkan ke dalam matriks tablet atau larut dalam cairan yang digunakan untuk penyalut. Dalam dunia farmasi, bahan pewarna umumnya dibagi menjadi tiga kategori, yakni FD&C (untuk obat-obatan, kosmetik, dan makanan), D&C (untuk obat-obatan dan kosmetik), serta eksternal D&C (yang hanya digunakan untuk produk yang diterapkan secara eksternal). Penggunaan zat pewarna dalam sediaan obat, khususnya di Indonesia, diatur oleh BPOM (Badan Pengawas Obat dan Makanan) dengan regulasi yang dapat berubah sewaktu-waktu. Pewarna dapat berasal dari sumber alami maupun sintetis.

Contoh pewarna alami adalah riboflavin dan kurkumin, sedangkan untuk pewarna sintetis contohnya adalah titanium dioksida.

Beberapa pewarna yang bisa ditambahkan ke dalam bahan penyalut terdiri dari black iron oxide, red iron oxide, yellow iron oxide, dan aluminum lake yellow no. 6. Sebagai pemanis, tablet dapat ditambahkan berbagai jenis gula seperti sukrosa dan turunannya Di-Pac® yang merupakan kokristal sukrosa dengan dekstrin. Di-Pac® berbentuk granul dengan sifat alir yang lebih baik dibandingkan sukrosa. Bahan lain sebagai pemanis yaitu dekstrosa, sorbitol, mannitol, dan maltodekstrin (Felton & Porter, 2013; Zaid, 2020).

BAB IV

STUDI PREFORMULASI

4. 1 Pengertian Preformulasi

Preformulasi merupakan tahapan awal dalam proses pengembangan sediaan farmasi yang berfokus pada kajian sifat fisikokimia zat aktif serta interaksinya dengan bahan lain yang dapat memengaruhi mutu dan stabilitas produk obat. Salah satu kegiatan penting dalam tahap ini adalah evaluasi kompatibilitas bahan-bahan yang digunakan dalam formulasi. Ketidakcocokan atau inkompatibilitas antara zat aktif dan eksipien dapat dianalisis menggunakan perangkat lunak EXC-Sol. Selain untuk mendeteksi inkompatibilitas, perangkat lunak tersebut juga dapat digunakan untuk menentukan kebutuhan surfaktan atau emulgator berdasarkan nilai Hydrophilic-Lipophilic Balance (HLB) yang diperlukan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa pada formulasi pertama, yaitu eliksir karbinoksamin, ditemukan adanya inkompatibilitas yang ditunjukkan oleh indikator berwarna merah pada hasil analisis. Sementara itu, pada formulasi kedua berupa emulsi kurkumin, perangkat lunak dapat digunakan untuk menghitung kebutuhan dan proporsi masing-masing emulgator berdasarkan nilai HLB yang sesuai. Obat merupakan zat kimia yang digunakan untuk tujuan terapeutik, namun umumnya tidak diberikan dalam bentuk murni sehingga perlu diformulasikan menjadi sediaan yang aman, stabil, dan sesuai untuk digunakan dalam tubuh. Oleh

karena itu, proses formulasi dilakukan dengan merancang komposisi bahan aktif dan bahan tambahan berdasarkan hasil studi preformulasi yang telah dilakukan (Hidayat *et al.* , 2020).

Dalam beberapa tahun terakhir, penggunaan pendekatan statistik untuk optimasi formulasi farmasi semakin meningkat. Salah satu metode yang banyak digunakan adalah Design of Experiments (DoE), yang menyediakan pendekatan sistematis dalam merancang percobaan serta mengevaluasi pengaruh berbagai faktor terhadap karakteristik sediaan. Metode optimasi seperti Simplex Lattice Design (SLD) dan D-Optimal Mixture Design sering diterapkan dalam penelitian formulasi karena mampu mengurangi jumlah percobaan yang diperlukan tanpa mengurangi kualitas hasil optimasi yang diperoleh (Engelen *et al.* , 2015; Hidayati *et al.* , 2022).

Periode 2018 hingga 2024 menunjukkan perkembangan yang signifikan dalam penelitian terkait preformulasi dan optimasi sediaan farmasi. Berbagai inovasi terus dikembangkan seiring kemajuan teknologi farmasi, termasuk pemanfaatan model prediksi, simulasi komputer, dan instrumen analisis modern untuk memperkirakan stabilitas serta interaksi antar bahan dalam formulasi. Dengan adanya perkembangan tersebut, penerapan metode ilmiah yang terstruktur seperti DoE dan berbagai teknik optimasi lainnya menjadi faktor penting dalam menghasilkan sediaan farmasi yang lebih efektif, berkualitas, dan inovatif di masa depan (Chakraborty *et al.* , 2021).

4. 2 Tujuan Preformulasi

Preformulasi merupakan tahap penting dalam pengembangan sediaan farmasi yang bertujuan menghasilkan data dan informasi yang dapat membantu formulator dalam merancang produk obat yang stabil, memiliki ketersediaan hayati yang baik, serta memungkinkan untuk diproduksi dalam skala besar. Pada tahap awal, studi preformulasi difokuskan pada karakterisasi sifat fisik dan kimia zat aktif untuk menentukan bentuk sediaan dan komposisi formulasi yang paling sesuai. Tujuan utama kegiatan preformulasi adalah menyediakan dasar ilmiah dalam proses perancangan formulasi sehingga peluang untuk memperoleh produk obat yang optimal dari segi mutu, efektivitas, dan stabilitas dapat ditingkatkan. Bagi formulator tablet, salah satu aspek yang sangat penting dalam studi preformulasi adalah evaluasi stabilitas zat aktif dan kompatibilitasnya dengan bahan tambahan. Selain itu, preformulasi juga mengintegrasikan prinsip-prinsip biofarmasetika dengan karakteristik fisikokimia zat obat guna menghasilkan sistem penghantaran obat yang efektif. Pelaksanaan studi preformulasi yang baik juga dapat meminimalkan risiko kesalahan selama proses pengembangan produk farmasi (Ansel *et al.*, 2005).

Dalam pengembangan sediaan tablet, preformulasi dilakukan untuk mengevaluasi pengaruh berbagai eksipien terhadap karakteristik fisik tablet sehingga dapat diperoleh formula yang memenuhi standar mutu yang ditetapkan. Tahap ini berperan penting dalam menentukan jenis dan kombinasi bahan tambahan yang tepat agar tablet memiliki sifat fisik yang baik, seperti kekerasan yang memadai, tingkat

kerapuhan yang rendah, serta waktu hancur yang sesuai. Penelitian yang dilakukan oleh Puspita, Dewantara, dan Arisanti menunjukkan bahwa penggunaan eksipien hasil co-processing dari amilum singkong partially pregelatinized dan gom akasia pada tablet parasetamol yang dibuat dengan metode kempa langsung dapat memengaruhi sifat fisik tablet yang dihasilkan. Oleh karena itu, penelitian tersebut dilakukan untuk mengevaluasi efektivitas eksipien tersebut dalam meningkatkan kualitas tablet parasetamol.

Selain menentukan jenis eksipien yang sesuai, studi preformulasi juga bertujuan untuk menilai pengaruh bahan pengikat, penghancur, dan bahan tambahan lainnya terhadap mutu akhir tablet. Penelitian yang dilakukan oleh Ardiansyah dan rekan-rekannya mengenai optimasi formula tablet parasetamol dengan metode granulasi basah bertujuan mengevaluasi stabilitas dan mutu fisik tablet yang dihasilkan. Hasil penelitian menunjukkan bahwa formulasi yang optimal mampu menghasilkan tablet dengan tingkat kekerasan yang sesuai, kerapuhan yang rendah, serta waktu hancur yang memenuhi persyaratan farmakope, sehingga kualitas dan performa tablet dapat terjamin.

4. 3 Uji Sifat Serbuk

Pengukuran waktu alir dilakukan untuk mengetahui lama waktu yang dibutuhkan sejumlah granul atau serbuk untuk mengalir melalui sebuah corong. Karakteristik aliran yang baik sangat diperlukan dalam proses pembuatan tablet karena berpengaruh terhadap keseragaman pengisian serbuk ke dalam ruang cetak (die) serta mempermudah perpindahan bahan selama proses produksi. Menurut Siregar

dan Wikarsa (2010), sifat alir serbuk dipengaruhi oleh ukuran dan bentuk partikel, di mana partikel yang berukuran lebih besar dan berbentuk lebih bulat cenderung memiliki kemampuan alir yang lebih baik. Serbuk dikategorikan memiliki sifat alir yang baik apabila menunjukkan kecepatan alir minimal 10 gram per detik. Selain itu, bentuk dan ukuran granul juga berperan penting dalam menentukan kecepatan alir suatu bahan (Kusuma *et al.* , 2014).

Uji sifat serbuk merupakan salah satu tahap evaluasi yang dilakukan untuk mengetahui karakteristik fisik serbuk atau granul sebelum digunakan dalam formulasi tablet. Pengujian ini memiliki peranan penting karena dapat memengaruhi proses pencampuran bahan, pengisian die, proses pengempaan, serta mutu produk tablet yang dihasilkan. Beberapa parameter yang umum dievaluasi dalam uji sifat serbuk meliputi sifat alir, sudut diam, densitas curah, densitas mampat, indeks kompresibilitas, distribusi ukuran partikel, dan kadar air.

Kemampuan alir serbuk merupakan salah satu parameter utama yang perlu diperhatikan dalam formulasi tablet. Serbuk dengan sifat alir yang baik akan mendukung keseragaman bobot tablet dan meningkatkan efisiensi proses produksi. Evaluasi sifat alir umumnya dilakukan menggunakan metode corong untuk mengukur waktu alir serbuk. Selain itu, pengukuran sudut diam (*angle of repose*) juga sering dilakukan untuk menilai kemampuan aliran dan tingkat kohesivitas antarpartikel. Nilai sudut diam yang lebih kecil menunjukkan bahwa serbuk memiliki kemampuan alir yang lebih baik serta gaya kohesi antarpartikel yang lebih rendah.

4. 4 Sudut Diam

Sudut diam (*angle of repose*) merupakan salah satu parameter penting dalam evaluasi granul untuk menilai kemampuan alir suatu bahan. Ketika serbuk atau granul dituang pada suatu permukaan datar, bahan tersebut akan membentuk tumpukan berbentuk kerucut. Semakin landai atau datar kerucut yang terbentuk, maka nilai sudut diam yang dihasilkan akan semakin kecil, yang menunjukkan sifat alir yang semakin baik. Nilai sudut diam dapat dihitung menggunakan persamaan:

$$\tan \alpha = H/R \text{ atau } \alpha = \arctan (H/R)$$

dengan keterangan:

* H = tinggi tumpukan granul

* R = jari-jari alas tumpukan granul yang berbentuk kerucut

Nilai sudut diam yang umumnya dapat diterima berada pada rentang 20°–40°. Nilai yang berada di bawah 20° jarang ditemukan, sedangkan nilai hingga 40° menunjukkan bahwa granul memiliki kemampuan alir yang baik. Sebaliknya, sudut diam yang melebihi 50° menandakan bahwa granul memiliki sifat alir yang buruk atau sulit mengalir. Pengukuran sudut diam biasanya dilakukan menggunakan metode corong, yaitu dengan menempatkan corong pada ketinggian tertentu di atas bidang datar. Granul kemudian dituangkan secara perlahan melalui corong hingga membentuk tumpukan kerucut. Selanjutnya, tinggi tumpukan dan diameter alas yang terbentuk diukur untuk menghitung nilai sudut diam granul tersebut (Noval, 2021).

Pengujian sudut diam banyak digunakan dalam studi preformulasi karena dapat memberikan gambaran mengenai tingkat kohesivitas dan mobilitas partikel. Granul dengan nilai sudut diam yang rendah umumnya memiliki kemampuan mengalir yang lebih baik sehingga dapat mendukung proses pengisian cetakan tablet secara seragam, meningkatkan efisiensi produksi, serta membantu menghasilkan tablet dengan mutu yang lebih konsisten. Oleh karena itu, parameter sudut diam menjadi salah satu indikator penting dalam evaluasi kualitas granul sebelum proses pencetakan tablet dilakukan.

4. 5 Uji Kompatibilitas

Uji indeks kompresibilitas merupakan salah satu metode yang digunakan untuk mengevaluasi kemampuan pemadatan serbuk serta kekuatan ikatan antarpartikel (powder bridge strength). Pengujian ini juga memberikan informasi mengenai karakteristik aliran dan kestabilan serbuk atau granul. Nilai indeks kompresibilitas yang rendah menunjukkan bahwa bahan memiliki kemampuan alir yang lebih baik dibandingkan bahan dengan nilai kompresibilitas yang tinggi. Menurut Shah *et al.* (2008), nilai indeks kompresibilitas di bawah 10% menunjukkan sifat alir yang sangat baik, sedangkan nilai di atas 38% mengindikasikan sifat alir yang sangat buruk. Selain itu, Aulton (1988) menyatakan bahwa serbuk atau granul dengan sifat alir yang baik umumnya memiliki nilai indeks pengetapan (Carr's Index) kurang dari 20%.

Indeks kompresibilitas dihitung berdasarkan perubahan volume granul sebelum dan sesudah proses pengetapan hingga mencapai volume konstan. Parameter yang digunakan dalam perhitungan meliputi:

- * M = berat granul
- * V_0 = volume awal granul sebelum pengetapan
- * V_k = volume granul setelah pengetapan hingga volume konstan

Nilai kompresibilitas diperoleh dari perbandingan antara volume awal dan volume setelah pengetapan. Semakin kecil nilai yang dihasilkan, semakin baik kemampuan alir granul tersebut. Sebaliknya, nilai kompresibilitas yang tinggi menunjukkan adanya kohesivitas yang besar antartpartikel sehingga aliran granul menjadi kurang baik.

Pada granul effervescent, nilai kompresibilitas dipengaruhi oleh beberapa faktor, antara lain bentuk partikel, tingkat kerapatan, dan ukuran granul. Variasi pada karakteristik tersebut dapat memengaruhi kemampuan granul untuk mengalami pemadatan serta menentukan kualitas aliran bahan selama proses produksi (Qi *et al.*, 2015).

BAB V

METODE PEMBUATAN TABLET

5. 1 Metode Pembuatan Tablet

Berdasarkan cara pembuatannya, tablet secara umum dapat diproduksi melalui tiga metode, yaitu granulasi basah, granulasi kering, dan kempa langsung. Di antara ketiga metode tersebut, kempa langsung merupakan metode yang paling banyak digunakan dalam industri farmasi karena dinilai lebih efektif dan efisien. Metode ini memiliki proses yang relatif sederhana, membutuhkan peralatan serta tenaga kerja yang lebih sedikit, dan waktu produksi yang lebih singkat sehingga dapat menekan biaya produksi. Namun, keberhasilan pembuatan tablet dengan metode kempa langsung sangat bergantung pada pemilihan eksipien yang tepat. Eksipien yang digunakan harus memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang baik agar proses pencetakan tablet berlangsung optimal. Hal ini disebabkan karena tidak adanya tahap granulasi, sehingga karakteristik eksipien penyusun tablet akan sangat memengaruhi kualitas produk akhir yang dihasilkan. (Zaman & Sopyan, 2020).

Tablet yang ideal harus memenuhi persyaratan mutu, baik dari segi penampilan maupun fungsinya, sehingga bebas dari berbagai bentuk kerusakan atau cacat. Meskipun teknologi dan inovasi dalam proses pembuatan tablet terus berkembang, hal tersebut tidak selalu mampu menghilangkan permasalahan yang terjadi selama produksi.

Bahkan, perkembangan teknologi sering kali diikuti dengan munculnya tantangan baru akibat meningkatnya kompleksitas proses pencetakan tablet serta semakin ketatnya standar dan kriteria mutu yang harus dipenuhi. Oleh karena itu, pengendalian kualitas yang baik tetap diperlukan untuk memastikan tablet yang dihasilkan memenuhi spesifikasi yang diharapkan. (Zaman & Sopyan, 2020).

Seorang apoteker yang bekerja di industri farmasi sering menghadapi berbagai permasalahan selama proses produksi tablet. Sebagian besar cacat fisik pada tablet umumnya disebabkan oleh kualitas granul atau massa cetak yang kurang memadai serta pengaturan mesin yang tidak tepat. Sementara itu, cacat yang berkaitan dengan fungsi tablet biasanya berasal dari kesalahan dalam formulasi. Penyelesaian berbagai permasalahan tersebut memerlukan pemahaman yang mendalam mengenai proses granulasi, proses pengempaan tablet, serta pengalaman yang memadai dalam pembuatan tablet. Oleh karena itu, artikel tinjauan ini membahas kelebihan dan kekurangan masing-masing metode pembuatan tablet, berbagai masalah yang umum terjadi selama proses produksi yang dikenal sebagai visual defects of tablets, serta upaya yang dapat dilakukan untuk mencegah dan mengatasinya. (Zaman, 2020).

5. 2 Peroses Pembuatan Tablet

Secara umum peroses pembuatan tablet dapat dibuat dengan tiga metode, yaitu sebagai berikut:

- Metode Granulasi Basah

Metode granulasi basah umumnya digunakan untuk formulasi yang mengandung zat aktif yang stabil terhadap kelembapan dan panas, terutama jika zat aktif tersebut memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang kurang baik. Metode ini bertujuan untuk memperbaiki sifat alir serta meningkatkan kemampuan kempa bahan dengan cara menggabungkan zat aktif dan eksipien menjadi partikel yang lebih besar melalui penambahan larutan pengikat dalam jumlah yang sesuai. Proses tersebut menghasilkan massa lembap yang dapat digranulasi sehingga diperoleh granul dengan karakteristik yang lebih baik dan mampu menghasilkan tablet yang kuat serta tidak mudah rapuh.

Tahapan singkat proses granulasi basah dapat dilihat pada Gambar 1 dan Tabel 1.



Gambar 5. 1. Tahapan Metode Granulasi Basah

Tabel 5. 1. Kelebihan dan Kekurangan Metode Granulasi Basah 1

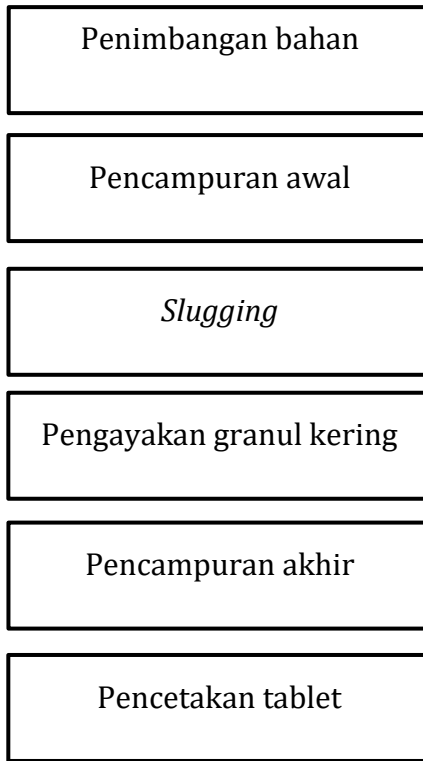
NO	KELEBIHAN	KEKURANGAN
1	Dapat digunakan untuk bahan zat aktif dan eksipien	Tidak dapat digunakan untuk bahan zat aktif yang sensitif terhadap panas dan lembab

NO	KELEBIHAN	KEKURANGAN
	yang tahan panas dan lembap	
2	Mengurangi segregasi komponen penyusun tablet yang homogen selama proses pencampuran	Membutuhkan peralatan, area produksi, personil dan validasi proses yang lebih banyak
3	Meningkatkan kohesifitas dan kompresibilitas serbuk massa cetak tablet	Memerlukan waktu lebih lama karena tahapan prosesnya yang cukup Panjang
4	Cocok digunakan untuk zat aktif dan eksipien dengan sifat aliran dan kompresibilitas yang buruk	Meningkatkan biaya produksi
5	Cocok digunakan untuk sediaan dengan kandungan zat aktif yang besar (>100mg)	Kemungkinan terjadi kontaminasi atau kontaminasi silang lebih besar di bandingkan dengan metode kempa langsung

NO	KELEBIHAN	KEKURANGAN
6	Meminimalkan variasi yang mungkin terjadi antar bets	Dapat menurunkan kecepatan disolusi jika tidak diformulasikan dengan tepat

- **Metode Granulasi Kering**

Metode granulasi kering umumnya digunakan pada formulasi yang mengandung zat aktif yang sensitif terhadap panas dan kelembapan, serta memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang kurang baik. Tujuan penggunaan metode ini adalah untuk meningkatkan sifat alir dan kemampuan kempa bahan tanpa melibatkan penambahan cairan pengikat maupun proses pengeringan. Granulasi kering dilakukan dengan cara memadatkan campuran zat aktif dan eksipien menjadi massa yang lebih padat melalui proses slugging atau roller compaction, kemudian massa tersebut dipecah dan diayak menjadi granul. Granul yang dihasilkan memiliki ukuran partikel yang lebih seragam, sifat alir yang lebih baik, serta kemampuan kompresi yang memadai sehingga dapat menghasilkan tablet dengan kekuatan mekanik yang baik dan tidak mudah rapuh.



No	Kelebihan	Kekurangan
1	Dapat digunakan untuk zat aktif dan eksipien yang sensitif terhadap panas dan lembab	Diperlukan mesin khusus untuk slugging
2	Peralatan yang dibutuhkan lebih sedikit dibanding granulasi basah	Distribusi zat warna kurang homogen y
3	Tidak perlu pemanasan atau pelarutan terlebih	Proses banyak menghasilkan debu sehingga meningkatkan

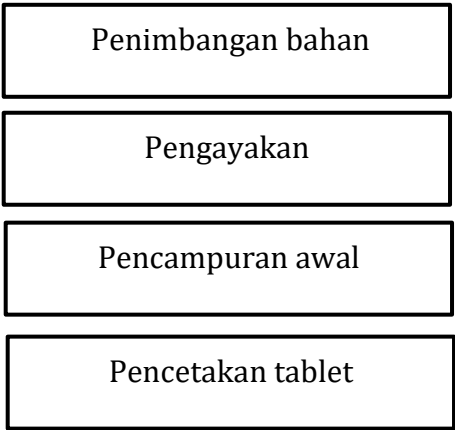
No	Kelebihan	Kekurangan
	dahulu terhadap massa cetak	terjadinya kontaminasi atau kontaminasi silang.
4	Dapat digunakan untuk bahan aktif dan excipien dengan sifat alir dan kompresibilitas buruk dan dosis tinggi dalam sediaan lebih besar dari 100 mg.	Segregasi komponen penyusunan tablet dapat terjadi setelah proses pencampuran

3. Metode Kempa Langsung

Metode kempa langsung merupakan metode pembuatan tablet yang dilakukan tanpa melalui tahap granulasi, sehingga proses produksinya dapat berlangsung lebih cepat dan efisien. Metode ini memerlukan penggunaan excipien yang memiliki sifat alir dan kompresibilitas yang baik sehingga campuran serbuk dapat langsung dikempa menjadi tablet. Excipien yang umum digunakan untuk kempa langsung antara lain laktosa, sukrosa, dekstrosa, dan selulosa yang telah dimodifikasi secara fisik untuk meningkatkan kemampuan alir dan kompaksinya. Beberapa bahan pengisi yang paling banyak digunakan dalam metode ini meliputi selulosa mikrokristal, laktosa anhidrat, laktosa semprot-kering (*spray-dried lactose*), sukrosa kompresibel, serta berbagai jenis pati termodifikasi.

Metode kempa langsung mampu mengatasi berbagai permasalahan yang sering dijumpai pada proses granulasi basah maupun granulasi kering karena tidak memerlukan

tahap pembasahan, pengeringan, maupun pembentukan granul. Namun, keberhasilan metode ini sangat bergantung pada sifat fisik bahan yang digunakan, terutama sifat alir dan kemampuan kompresinya. Perubahan kecil pada karakteristik eksipien dapat memengaruhi proses pencetakan dan kualitas tablet yang dihasilkan.



No	Kelebihan	Kekurangan
1	Dapat digunakan untuk zat aktif yang sensitive terhadap kelembapan dan tidak tahan panas	Rentan terjadi pemisahan saat pengempaan,karena perbedaan densitas antara zat aktif dengan eksipien.
2	Meminimalkan perubahan profil disolusi	Hanya terdapat 30-40% zat aktif yang dapat dibuat dengan metode kempa langsung

No	Kelebihan	Kekurangan
3	Cocok untuk sediaan dengan kandungan zat aktif rendah lebih besar dari 100 mg	Bahan zat aktif dan eksipien dengan sifat alir buruk sulit untuk dapat dibuat dengan dengan metode kempa langsung
4.	Proses produksi lebih sederhana,singkat dan cepat	Bahan zat aktif dan eksipien dengan kompresibilitas buruk sulit untuk dapat dibuat dengan metode kempa langsung.
5.	Meminimalkan kemungkinan terjadi kontaminasi atau kontaminasi silang.	Perlu pengendalian dan pengontrol lebih dalam penentuan kriteria penerimaan kualitas bahan baku untuk memastikan keseragaman bets.
6.	peralatan ruang Membutuhkan proses dan personal yang lebih sedikit	
7.	Meminimalkan biaya produksi	

5. 3 pemilihan metode produksi

Perusahaan manufaktur dihadapkan pada berbagai alternatif dalam menjalankan proses produksinya. Dalam praktiknya, pengambilan keputusan memiliki pengaruh yang signifikan terhadap kinerja dan keberhasilan perusahaan, sehingga setiap keputusan harus didasarkan pada kriteria dan persyaratan yang telah ditetapkan. Salah satu tantangan utama dalam proses pengambilan keputusan adalah mengintegrasikan berbagai kriteria yang relevan serta menyelaraskan pandangan para manajer dan karyawan dengan kondisi nyata yang dihadapi perusahaan.

Penelitian ini bertujuan untuk memberikan usulan dalam proses pengambilan keputusan terkait pemilihan pemasok (*supplier*). Pemasok merupakan individu atau perusahaan yang menyediakan sumber daya yang diperlukan oleh perusahaan untuk memproduksi barang dan jasa. Pemilihan pemasok yang tepat menjadi aspek penting karena setelah perusahaan menetapkan pilihan pada pemasok tertentu, akan terbentuk hubungan kerja sama dan tingkat ketergantungan tertentu terhadap pemasok tersebut. Oleh karena itu, evaluasi dan perbaikan kinerja pemasok secara berkelanjutan diperlukan untuk mengoptimalkan hubungan kerja sama yang saling menguntungkan antara perusahaan dan pemasok.

Fokus penelitian ini adalah proses pemilihan pemasok bahan baku pada bagian manufaktur di PT XYZ. Dalam kegiatan pengadaan dan penyediaan bahan baku, pemilihan pemasok yang tepat menjadi faktor penting untuk menjamin kelancaran proses produksi, menjaga kualitas produk, serta meningkatkan efisiensi operasional perusahaan pemasok

harus mampu memenuhi ketersediaan bahan baku dalam jumlah yang sesuai dan dalam mutu yang terjamin berdasarkan kriteria-kriteria yang telah ditetapkan. Oleh karena itu pemilihan pemasok merupakan kegiatan strategis, dimana pemasok tersebut akan memasok item yang kritis atau yang akan digunakan dalam jangka panjang dan memasok bahan baku untuk menjamin kelancaran proses manufaktur yang terjadi di perusahaan. Bahan baku yang diolah dalam proses manufaktur PT XYZ diperoleh dari pembelian kepada 4 perusahaan pemasok. Dalam penelitian kali ini akan ditentukan pemasok terbaik yang akan diusulkan kepada PT XYZ. Harry Darmawan, Hadi Setiawan, dan Sirajuddin, "Pemilihan Pemasok Bahan Baku Produksi Menggunakan Metode Data Envelopment Analysis," Jurnal Teknik Industri, Vol. 1, No. 2, Juni 2013, hlm. 157–161

Ada banyak kriteria yang perlu dipertimbangkan dalam pemilihan pemasok. Proses pemilihan bisa menjadi sangat kompleks karena suatu pemasok mungkin memiliki sejumlah kemampuan dalam semua kriteria atau kemampuan yang begitu baik hanya pada beberapa kriteria, oleh karena itu harus ada bobot prioritas yang membedakan antara masing-masing kriteria. Bobot ini berguna untuk menentukan kriteria 157 Darmawan, *et al.* / Pemilihan Pemasok Bahan Baku Produksi Menggunakan Metode Data Envelopment Analysis JTI Vol. 1, No. 2, Agustus 2013, pp. 157-161. Manakah yang menjadi perhatian utama dalam pemilihan pemasok. Bahan baku yang diolah dalam PT XYZ diperoleh dari pembelian lokal, oleh karena itu perlu dilakukannya pengadaan bahan baku yang baik agar proses produksi dapat berjalan dengan lancar. Permasalahan yang dialami perusahaan dalam pengadaan bahan baku di PT XYZ yaitu

keterlambatan dalam pengiriman bahan baku sehingga proses produksi dapat terhambat, selain itu mutu dari bahan baku yang dikirimkan pemasok tidak sesuai dengan standar perusahaan dan kondisi bahan baku dalam proses transportasi dan jika didapati ada bahan baku yang cacat/reject tentu akan dilakukan evaluasi terhadap pemasok, tetapi hal-hal tersebut membutuhkan waktu dan dapat menghambat proses produksi yang dilakukan perusahaan. Dalam hal ini pemilihan pemasok perusahaan harus berhati-hati karena pemilihan yang salah akan mengakibatkan terganggunya kegiatan produksi dan operasional perusahaan. Pemilihan pemasok di PT XYZ ditentukan oleh pihak-pihak pengambil keputusan yang memiliki pengalaman yang baik dalam melakukan penilaian pada pemasok bahan baku berdasarkan kriteria yang ada di Darmawan, Harry, Hadi Setiawan, dan Sirajuddin. "Pemilihan Pemasok Bahan Baku Produksi Menggunakan Metode Data Envelopment Analysis. " Jurnal Teknik Industri, Vol. 1, No. 2 (Juni 2013): 157–161.

Dalam perusahaan, proses penilaian dan pemilihan pemasok melibatkan beberapa pihak yang berkepentingan, termasuk Direktur Pemasaran, Kepala Logistik, serta staf yang terkait dengan kedua divisi tersebut. Oleh karena itu, penelitian ini menggunakan metode Analytic Hierarchy Process (AHP) untuk mendukung pengambilan keputusan berdasarkan berbagai kriteria yang telah ditetapkan. Selain itu, metode Data Envelopment Analysis (DEA) digunakan untuk mengevaluasi efisiensi relatif masing-masing pemasok sebagai Decision Making Unit (DMU). DEA merupakan metode nonparametrik yang mampu menilai tingkat efisiensi berdasarkan berbagai faktor input dan output secara

simultan, sehingga dapat memberikan gambaran yang lebih komprehensif mengenai kinerja setiap pemasok. (Darmawan *et al.*, 2013).

BAB VI

PROSES GRANULASI

6. 1 Tujuan Granulasi

Granulasi merupakan salah satu tahapan penting dalam teknologi sediaan farmasi, khususnya pada pembuatan sediaan padat seperti tablet dan kapsul. Granulasi adalah proses pembentukan partikel serbuk halus menjadi agregat yang berukuran lebih besar dan lebih padat yang dikenal sebagai granul. Proses ini dilakukan karena serbuk halus umumnya memiliki karakteristik fisik yang kurang menguntungkan, seperti sifat alir yang rendah, mudah menghasilkan debu, serta memiliki kemampuan kompresi yang kurang baik sehingga sulit diproses secara langsung menjadi tablet. Oleh karena itu, granulasi berperan penting dalam memperbaiki sifat fisik bahan sebelum memasuki tahap pencetakan.

Salah satu tujuan utama granulasi adalah meningkatkan sifat alir serbuk. Partikel serbuk yang berukuran sangat kecil cenderung memiliki gaya kohesi yang tinggi sehingga mudah saling melekat dan menyebabkan aliran bahan menjadi kurang lancar. Kondisi ini dapat menghambat proses pengisian bahan ke dalam ruang cetak (*die*) dan berpotensi menimbulkan ketidakteraturan bobot tablet yang dihasilkan. Melalui proses granulasi, partikel-partikel halus akan bergabung membentuk granul yang memiliki ukuran lebih besar dan distribusi ukuran yang lebih seragam. Perubahan

ini dapat meningkatkan sifat alir bahan, memperbaiki keseragaman pengisian cetakan, serta mendukung efisiensi dan konsistensi proses produksi. (Aulton & Taylor, 2022).

Selain meningkatkan sifat alir, proses granulasi juga bertujuan untuk memperbaiki kompresibilitas bahan, yaitu kemampuan campuran serbuk untuk dipadatkan menjadi bentuk sediaan yang kokoh. Dalam proses pembuatan tablet, bahan harus memiliki kemampuan untuk dikempa menjadi tablet yang kuat, tidak mudah retak atau pecah selama proses pengemasan, penyimpanan, maupun distribusi. Granul yang terbentuk umumnya memiliki struktur yang lebih kompak serta porositas yang mendukung proses kompresi, sehingga dapat menghasilkan tablet dengan kekuatan mekanik yang baik. Meskipun demikian, tablet yang dihasilkan tetap harus mampu hancur dalam waktu yang sesuai agar zat aktif dapat dilepaskan dan memberikan efek terapeutik yang optimal.

Selain itu, granulasi juga berperan dalam meningkatkan homogenitas campuran. Pada formulasi tablet, distribusi zat aktif yang merata dalam campuran merupakan faktor penting untuk menjamin keseragaman dosis. Apabila bahan masih berada dalam bentuk serbuk halus dengan ukuran partikel yang bervariasi, risiko terjadinya segregasi atau pemisahan antarpartikel menjadi lebih besar. Kondisi tersebut dapat menyebabkan kandungan zat aktif pada setiap tablet menjadi tidak seragam. Melalui proses granulasi, partikel zat aktif dan eksipien dapat terikat dalam satu granul yang sama, sehingga distribusi bahan menjadi lebih homogen dan keseragaman dosis pada produk akhir dapat lebih terjamin. (Allen, 2022)

Granulasi juga bertujuan untuk mengurangi pembentukan debu selama proses produksi. Serbuk halus cenderung menghasilkan debu yang dapat menyebabkan kehilangan bahan, meningkatkan risiko kontaminasi silang, serta berpotensi membahayakan kesehatan pekerja di lingkungan industri farmasi. Selain itu, akumulasi debu dapat mengganggu kebersihan peralatan dan area produksi sehingga memengaruhi kualitas proses manufaktur. Dengan mengubah serbuk halus menjadi granul yang berukuran lebih besar, jumlah partikel yang mudah terdispersi di udara dapat diminimalkan, sehingga proses produksi menjadi lebih aman, bersih, dan sesuai dengan prinsip *Good Manufacturing Practice* (GMP).

Selain itu, granulasi berperan dalam meningkatkan stabilitas bahan obat. Beberapa zat aktif memiliki sensitivitas yang tinggi terhadap faktor lingkungan seperti udara, cahaya, dan kelembapan. Dalam bentuk serbuk halus, luas permukaan bahan yang kontak dengan lingkungan relatif lebih besar sehingga risiko terjadinya reaksi degradasi, seperti oksidasi dan hidrolisis, juga meningkat. Melalui proses granulasi, luas permukaan efektif yang terpapar lingkungan dapat dikurangi, sehingga laju degradasi bahan menjadi lebih rendah dan stabilitas zat aktif selama penyimpanan dapat lebih terjaga. Dengan demikian, kualitas, keamanan, dan efektivitas produk obat dapat dipertahankan hingga akhir masa simpannya. (WHO, 2022)

Granulasi juga berfungsi untuk meningkatkan keseragaman ukuran partikel. Keseragaman ukuran granul merupakan faktor penting karena dapat memengaruhi sifat alir, kemampuan kompresi, serta profil disolusi zat aktif.

Granul dengan distribusi ukuran yang relatif seragam akan menghasilkan tablet dengan karakteristik fisik yang lebih konsisten, seperti keseragaman bobot, kekerasan, dan waktu hancur. Konsistensi karakteristik tersebut sangat penting untuk menjamin mutu, keamanan, dan efektivitas sediaan farmasi yang dihasilkan.

Selain memberikan manfaat dari aspek teknis manufaktur, granulasi juga dapat dimanfaatkan untuk mengendalikan pelepasan obat di dalam tubuh. Pengaturan ukuran granul, tingkat porositas, serta jenis dan konsentrasi bahan pengikat yang digunakan dapat memengaruhi laju pelepasan zat aktif dari sediaan. Dengan demikian, granul dapat dirancang untuk menghasilkan berbagai profil pelepasan obat sesuai kebutuhan terapeutik, seperti sediaan lepas segera (*immediate release*) maupun sediaan lepas terkendali (*controlled release*). Oleh karena itu, granulasi memiliki peran yang sangat penting, tidak hanya dalam mendukung kelancaran proses produksi dan kualitas produk, tetapi juga dalam menentukan keberhasilan terapi melalui pengaturan profil pelepasan obat yang optimal. (International Journal of Pharmaceutics, 2023),

6. 2 Mekanisme Pembentukan Granul

Mekanisme pembentukan granul merupakan proses yang kompleks karena melibatkan berbagai interaksi fisik dan kimia antarpartikel. Proses ini berlangsung secara bertahap dan melalui serangkaian tahapan yang saling berkaitan hingga terbentuk granul dengan karakteristik yang diinginkan. Tahap pertama dalam pembentukan granul adalah nukleasi (*nucleation*), yaitu proses awal ketika

partikel-partikel serbuk mulai berikatan satu sama lain dan membentuk agregat kecil yang berfungsi sebagai inti granul. Pembentukan inti ini dapat terjadi akibat adanya gaya kohesi antarpartikel, gaya adhesi yang ditimbulkan oleh cairan pengikat, atau kombinasi dari kedua mekanisme tersebut, bergantung pada metode granulasi yang digunakan.

Pada tahap nukleasi, distribusi cairan pengikat memegang peranan yang sangat penting, terutama dalam proses granulasi basah. Penyebaran cairan yang tidak merata dapat menyebabkan pembentukan inti granul yang tidak homogen, sehingga memengaruhi kualitas granul yang dihasilkan. Selain itu, karakteristik bahan awal, khususnya ukuran partikel, juga berpengaruh terhadap proses nukleasi. Partikel yang berukuran lebih kecil umumnya memiliki luas permukaan yang lebih besar, sehingga memungkinkan terjadinya interaksi antarpartikel yang lebih intens dan mempercepat pembentukan inti granul. Oleh karena itu, pengendalian distribusi cairan pengikat dan ukuran partikel menjadi faktor penting dalam menghasilkan granul yang seragam dan berkualitas baik. (Aulton & Taylor, 2022)

Setelah inti granul terbentuk, proses berlanjut ke tahap pertumbuhan granul (*growth phase*). Pada tahap ini, inti granul yang telah terbentuk akan berinteraksi dan mengikat partikel-partikel di sekitarnya sehingga ukuran granul secara bertahap menjadi lebih besar. Pertumbuhan granul umumnya terjadi melalui dua mekanisme utama, yaitu *layering*, yaitu penempelan partikel-partikel halus pada permukaan inti granul, dan *agglomeration*, yaitu penggabungan antarpartikel atau antargranul kecil menjadi agregat yang lebih besar. Kedua mekanisme tersebut

dipengaruhi oleh frekuensi dan energi tumbukan antarpartikel yang terjadi selama proses pencampuran atau pengadukan.

Kecepatan pencampuran dan lama proses granulasi juga merupakan faktor penting yang memengaruhi pertumbuhan granul. Energi yang terlalu rendah dapat menghambat terbentuknya ikatan antarpartikel sehingga pertumbuhan granul menjadi kurang optimal. Sebaliknya, energi yang terlalu tinggi dapat menyebabkan granul yang telah terbentuk mengalami kerusakan atau pecah kembali menjadi partikel yang lebih kecil. Oleh karena itu, pengendalian parameter proses, seperti kecepatan pengadukan dan waktu granulasi, perlu dilakukan secara tepat untuk memperoleh granul dengan ukuran, kekuatan, dan distribusi partikel yang sesuai dengan spesifikasi yang diinginkan. (European Medicines Agency, 2021)

Tahap selanjutnya dalam proses pembentukan granul adalah konsolidasi (*consolidation*), yaitu proses pemadatan granul yang bertujuan untuk meningkatkan kekuatan dan stabilitasnya. Pada tahap ini, ikatan antarpartikel menjadi lebih kuat akibat adanya tekanan mekanis selama proses granulasi maupun karena penguapan cairan pengikat pada tahap pengeringan. Konsolidasi menyebabkan struktur granul menjadi lebih padat, ditandai dengan berkurangnya porositas dan meningkatnya densitas granul. Akibatnya, granul memiliki ketahanan mekanik yang lebih baik sehingga tidak mudah mengalami kerusakan selama proses penanganan, penyimpanan, maupun transportasi.

Selain konsolidasi, pembentukan granul juga dapat melibatkan mekanisme koalesensi (*coalescence*), yaitu proses bergabungnya dua atau lebih granul menjadi satu granul yang berukuran lebih besar. Mekanisme ini umumnya terjadi ketika kadar kelembapan granul masih cukup tinggi sehingga permukaannya menjadi lengket dan mudah berikatan dengan granul lain yang bersentuhan. Meskipun koalesensi dapat berkontribusi terhadap pertumbuhan granul, proses ini perlu dikendalikan dengan baik karena koalesensi yang berlebihan dapat menghasilkan granul yang terlalu besar dan memiliki distribusi ukuran yang tidak seragam. Kondisi tersebut dapat memengaruhi sifat alir, kemampuan kompresi, serta kualitas produk akhir yang dihasilkan. (Allen, 2022)

Mekanisme pembentukan granul sangat dipengaruhi oleh karakteristik fisikokimia bahan yang digunakan. Beberapa faktor yang berperan penting meliputi ukuran partikel, bentuk kristal, energi permukaan, serta sifat higroskopis bahan. Karakteristik tersebut menentukan kemampuan partikel untuk saling berinteraksi dan membentuk ikatan selama proses granulasi. Partikel yang memiliki energi permukaan tinggi umumnya lebih mudah membentuk agregat karena cenderung menurunkan energi bebas permukaannya melalui pembentukan ikatan dengan partikel lain.

Selain itu, kemampuan bahan untuk dibasahi (*wettability*) merupakan faktor yang sangat penting, terutama pada proses granulasi basah. Bahan yang memiliki sifat pembasahan yang baik akan lebih mudah berinteraksi dengan cairan pengikat, sehingga pembentukan jembatan cair (*liquid bridge*) antarpartikel dapat berlangsung lebih

cepat dan efektif. Kondisi ini akan meningkatkan efisiensi proses granulasi serta menghasilkan granul dengan karakteristik yang lebih baik. Sebaliknya, bahan yang sulit dibasahi cenderung mengalami hambatan dalam pembentukan ikatan antarpartikel, sehingga sering kali memerlukan perlakuan khusus, seperti penggunaan surfaktan atau modifikasi formulasi, untuk meningkatkan keberhasilan proses granulasi. Dengan demikian, pemahaman terhadap sifat fisikokimia bahan menjadi aspek penting dalam perancangan dan optimasi proses granulasi. (International Journal of Pharmaceutics, 2023).

6. 3 Faktor yang Mempengaruhi Granulasi

Keberhasilan proses granulasi dipengaruhi oleh berbagai faktor yang saling berinteraksi dan menentukan kualitas granul yang dihasilkan. Secara umum, faktor-faktor tersebut dapat dikelompokkan menjadi dua kategori utama, yaitu faktor bahan dan faktor proses. Faktor bahan mencakup karakteristik fisik dan kimia dari zat aktif maupun eksipien yang digunakan dalam formulasi. Beberapa karakteristik penting yang memengaruhi proses granulasi meliputi ukuran partikel, bentuk partikel, distribusi ukuran partikel, densitas, serta sifat permukaan bahan. Karakteristik tersebut berperan dalam menentukan kemampuan partikel untuk berinteraksi, membentuk ikatan, dan menghasilkan granul dengan sifat fisik yang sesuai.

Ukuran partikel merupakan salah satu parameter yang paling berpengaruh terhadap keberhasilan granulasi. Partikel yang berukuran sangat halus umumnya memiliki luas permukaan yang besar dan gaya kohesi yang tinggi, sehingga

cenderung mudah menggumpal namun sulit membentuk granul yang stabil. Sebaliknya, partikel yang terlalu besar dapat menghambat terbentuknya ikatan antarpartikel yang kuat dan berpotensi menghasilkan granul dengan ukuran yang tidak seragam serta struktur yang lebih berpori. Oleh karena itu, pengendalian distribusi ukuran partikel menjadi aspek yang sangat penting untuk memperoleh granul dengan karakteristik yang optimal, baik dari segi kekuatan mekanik, keseragaman ukuran, maupun performa selama proses produksi selanjutnya. (Aulton & Taylor, 2022).

Selain ukuran partikel, bentuk partikel juga merupakan faktor yang berpengaruh terhadap keberhasilan proses granulasi. Partikel yang berbentuk bulat umumnya memiliki sifat alir yang lebih baik karena gaya gesek antarpartikelnya lebih rendah. Sebaliknya, partikel dengan bentuk yang tidak beraturan cenderung memiliki luas permukaan yang lebih besar, sehingga dapat meningkatkan kontak dan interaksi antarpartikel selama proses pembentukan granul. Di samping itu, sifat higroskopis bahan juga perlu diperhatikan karena kemampuan bahan dalam menyerap kelembapan dapat memengaruhi proses granulasi, terutama pada metode granulasi basah yang melibatkan penggunaan cairan pengikat.

Faktor lain yang tidak kalah penting adalah jenis dan konsentrasi bahan pengikat (*binder*) yang digunakan dalam formulasi. Bahan pengikat berperan dalam meningkatkan gaya adhesi antarpartikel sehingga granul yang terbentuk memiliki kekuatan mekanik yang memadai. Penggunaan bahan pengikat dalam jumlah yang terlalu sedikit dapat menyebabkan terbentuknya granul yang rapuh dan mudah

mengalami kerusakan selama penanganan. Sebaliknya, penggunaan bahan pengikat yang berlebihan dapat menghasilkan granul yang terlalu padat dan keras, sehingga berpotensi menghambat proses disintegrasi dan pelepasan zat aktif. Oleh karena itu, pemilihan jenis serta konsentrasi bahan pengikat harus dilakukan secara cermat dengan mempertimbangkan karakteristik bahan aktif, sifat eksipien, dan tujuan formulasi yang ingin dicapai agar diperoleh granul dengan kualitas yang optimal. (Allen, 2022).

Selain bahan pengikat, eksipien lain seperti bahan penghancur (*disintegrant*), pelicin (*lubricant*), dan bahan pengisi (*filler*) juga memiliki peran penting dalam proses granulasi dan pembentukan tablet. Bahan penghancur berfungsi untuk mempercepat hancurnya granul atau tablet ketika kontak dengan cairan tubuh sehingga zat aktif dapat dilepaskan secara optimal. Sementara itu, bahan pelicin digunakan untuk mengurangi gesekan antara massa cetak dengan permukaan alat selama proses pengempaan, sehingga dapat meningkatkan efisiensi produksi dan mencegah kerusakan pada tablet. Bahan pengisi berperan dalam menambah volume sediaan serta membantu memperbaiki karakteristik fisik campuran. Selain itu, kompatibilitas antara zat aktif dan eksipien harus diperhatikan secara cermat untuk mencegah terjadinya interaksi yang tidak diinginkan yang dapat memengaruhi stabilitas, efektivitas, maupun kualitas produk akhir.

Selain faktor bahan, faktor proses juga memberikan pengaruh yang sangat besar terhadap keberhasilan granulasi. Berbagai parameter proses, seperti metode granulasi yang digunakan, kecepatan pencampuran, lama proses granulasi,

jumlah cairan pengikat yang ditambahkan, serta tekanan yang diberikan selama proses pemadatan, akan menentukan karakteristik granul yang dihasilkan. Pengaturan parameter yang kurang tepat dapat menyebabkan terbentuknya granul dengan ukuran yang tidak seragam, kekuatan mekanik yang tidak memadai, atau bahkan kegagalan pembentukan granul. Oleh karena itu, optimasi dan pengendalian parameter proses secara tepat merupakan langkah penting dalam pengembangan formulasi untuk menghasilkan granul yang memenuhi persyaratan mutu dan mendukung keberhasilan proses produksi selanjutnya. (European Medicines Agency, 2021).

Selain itu, jenis alat yang digunakan dalam proses granulasi juga mempengaruhi hasil akhir. Misalnya, penggunaan high shear mixer dapat menghasilkan granul dengan ukuran lebih kecil dan lebih padat dibandingkan metode konvensional. Sementara itu, penggunaan fluid bed granulator memungkinkan proses granulasi dan pengeringan dilakukan secara bersamaan, sehingga lebih efisien dalam skala industri. Faktor lingkungan seperti suhu dan kelembaban udara juga berperan penting dalam proses granulasi. Kelembaban yang terlalu tinggi dapat menyebabkan granul menjadi lengket dan menggumpal, sedangkan kondisi yang terlalu kering dapat menghambat pembentukan granul karena kurangnya kelembaban yang diperlukan untuk pembentukan ikatan antartpartikel. Oleh karena itu, kontrol kondisi lingkungan selama proses produksi sangat diperlukan untuk menjamin konsistensi kualitas granul yang dihasilkan. (International Journal of Pharmaceutics, 2023).

6. 4 Pengeringan Granul

Pengeringan granul merupakan salah satu tahapan penting dalam proses granulasi, terutama pada metode granulasi basah, karena granul yang terbentuk masih mengandung cairan pengikat atau pelarut dalam jumlah tertentu. Tujuan utama proses pengeringan adalah menurunkan kadar air granul hingga mencapai tingkat yang sesuai sehingga dapat menjamin stabilitas dan kualitas produk. Pengurangan kadar air yang tepat dapat mencegah terjadinya degradasi kimia, menghambat pertumbuhan mikroorganisme, serta memperpanjang masa simpan produk selama penyimpanan. Dengan demikian, proses pengeringan berperan penting dalam menghasilkan granul yang memiliki stabilitas fisik, kimia, dan mikrobiologis yang baik.

Selain menjaga stabilitas produk, proses pengeringan juga berpengaruh terhadap karakteristik fisik dan kekuatan mekanik granul. Granul yang dikeringkan secara optimal akan memiliki struktur yang cukup kuat untuk mempertahankan integritasnya selama proses penanganan, penyimpanan, dan pencetakan tablet. Sebaliknya, granul yang masih mengandung kadar air berlebih cenderung bersifat lengket, mudah menggumpal, dan sulit diproses pada tahap berikutnya. Di sisi lain, granul yang terlalu kering dapat kehilangan kekuatan ikatan antartpartikel sehingga menjadi rapuh dan mudah mengalami kerusakan. Oleh karena itu, pengendalian kadar air selama proses pengeringan merupakan faktor yang sangat penting untuk memperoleh granul dengan kualitas yang optimal dan mendukung keberhasilan proses manufaktur selanjutnya. (Aulton & Taylor, 2022).

Berbagai metode pengeringan granul telah diterapkan dalam industri farmasi, di antaranya *tray drying*, *oven drying*, dan *fluidized bed drying*. Metode *tray drying* merupakan salah satu teknik pengeringan konvensional yang dilakukan dengan mengalirkan udara panas ke granul yang ditempatkan pada nampan atau baki pengering. Metode ini relatif sederhana dan mudah dioperasikan, namun umumnya membutuhkan waktu pengeringan yang lebih lama serta memiliki distribusi panas yang kurang merata, sehingga dapat menyebabkan variasi kadar air pada granul.

Di sisi lain, *fluidized bed drying* merupakan metode pengeringan yang lebih modern dan banyak digunakan dalam industri farmasi karena memiliki efisiensi yang lebih tinggi. Pada metode ini, granul disuspensikan oleh aliran udara panas sehingga berada dalam kondisi terfluidisasi (*fluidized state*). Kondisi tersebut memungkinkan terjadinya kontak yang lebih intensif dan merata antara permukaan granul dan udara panas, sehingga proses perpindahan panas dan penguapan pelarut berlangsung lebih efektif. Akibatnya, metode ini mampu menghasilkan proses pengeringan yang lebih cepat, seragam, dan terkontrol dibandingkan metode pengeringan konvensional. Oleh karena itu, *fluidized bed drying* sering dipilih dalam skala industri untuk meningkatkan efisiensi proses serta menjamin konsistensi kualitas granul yang dihasilkan. (Allen, 2022).

Proses pengeringan harus dikendalikan secara cermat karena kondisi pengeringan yang tidak tepat dapat memengaruhi kualitas granul maupun stabilitas zat aktif. Penggunaan suhu yang terlalu tinggi berisiko menyebabkan degradasi zat aktif, terutama pada bahan yang bersifat

termolabil atau sensitif terhadap panas. Selain itu, paparan suhu tinggi dalam waktu yang lama dapat mengubah karakteristik fisik granul, seperti meningkatkan kekerasan atau menurunkan porositas, yang pada akhirnya dapat memengaruhi kemampuan disintegrasi dan pelepasan zat aktif dari tablet. Oleh karena itu, penentuan suhu pengeringan harus disesuaikan dengan karakteristik fisikokimia bahan yang digunakan agar kualitas produk tetap terjaga.

Selain suhu, parameter proses lainnya, seperti lama pengeringan dan kecepatan aliran udara, juga memiliki peranan penting dalam keberhasilan proses pengeringan. Waktu pengeringan yang terlalu singkat dapat menyebabkan kadar air residu dalam granul masih tinggi, sehingga berpotensi menurunkan stabilitas produk dan meningkatkan risiko pertumbuhan mikroorganisme. Sebaliknya, pengeringan yang berlangsung terlalu lama dapat menghasilkan granul yang terlalu kering dan rapuh, sehingga mengurangi kualitas fisiknya. Kecepatan aliran udara yang tidak optimal serta distribusi panas yang tidak merata juga dapat menyebabkan variasi kadar air antargranul. Kondisi tersebut berpotensi menghasilkan produk dengan karakteristik yang tidak konsisten. Oleh karena itu, pengendalian dan optimasi seluruh parameter pengeringan sangat diperlukan untuk memperoleh granul dengan kadar air yang seragam serta mutu yang sesuai dengan spesifikasi yang ditetapkan. (European Medicines Agency, 2021).

Kadar air granul merupakan salah satu parameter kritis yang harus dikendalikan selama proses pengeringan karena sangat memengaruhi kualitas granul yang dihasilkan. Kadar

air yang berada pada rentang optimal akan menghasilkan granul dengan keseimbangan yang baik antara kekuatan mekanik dan kerapuhan. Granul yang masih mengandung kadar air terlalu tinggi berisiko mengalami degradasi kimia, penurunan stabilitas, serta pertumbuhan mikroorganisme selama penyimpanan. Sebaliknya, granul yang terlalu kering dapat kehilangan kekuatan ikatan antartpartikel sehingga menjadi rapuh dan berpotensi menimbulkan masalah pada tahap pengempaan, seperti terbentuknya tablet yang mudah retak atau pecah.

Untuk memastikan kadar air granul memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan, diperlukan pengujian secara berkala selama proses pengeringan. Beberapa metode yang umum digunakan antara lain *Loss on Drying* (LOD) dan *moisture analyzer*, yang memungkinkan penentuan kadar air secara cepat dan akurat. Hasil pengukuran tersebut digunakan sebagai dasar untuk mengevaluasi efektivitas proses pengeringan dan menentukan kapan proses dapat dihentikan. Dengan pengendalian kadar air yang tepat, granul yang dihasilkan akan memiliki stabilitas yang baik, distribusi kadar air yang seragam, serta karakteristik fisik yang sesuai untuk diproses lebih lanjut pada tahap produksi berikutnya, seperti pencampuran akhir dan pengempaan tablet. (International Journal of Pharmaceutics, 2023).

6. 5 Evaluasi Granul

Evaluasi granul merupakan salah satu tahapan penting dalam proses pembuatan sediaan farmasi padat, terutama tablet dan kapsul. Tahap ini bertujuan untuk memastikan bahwa granul yang dihasilkan memiliki karakteristik fisik

yang memenuhi persyaratan mutu sebelum memasuki proses selanjutnya, seperti pengempaan tablet atau pengisian kapsul. Selain berfungsi sebagai bagian dari pengendalian mutu (*quality control*), evaluasi granul juga berperan dalam menjamin konsistensi proses produksi sehingga produk yang dihasilkan memiliki kualitas, keamanan, dan efektivitas yang sesuai dengan standar yang ditetapkan.

Dalam industri farmasi, granul harus memenuhi sejumlah parameter fisik yang penting agar dapat diproses lebih lanjut secara optimal. Parameter yang umum dievaluasi meliputi distribusi ukuran partikel, sifat alir, kadar air atau kelembapan, densitas, serta kompresibilitas. Karakteristik tersebut sangat berpengaruh terhadap performa granul selama proses manufaktur dan kualitas produk akhir yang dihasilkan. Apabila salah satu parameter tidak memenuhi spesifikasi yang ditentukan, berbagai permasalahan dapat muncul, seperti ketidaksesuaian bobot tablet, variasi kekerasan tablet, gangguan pada proses pengempaan, hingga perubahan profil pelepasan zat aktif yang dapat memengaruhi efektivitas terapi. Oleh karena itu, evaluasi granul menjadi langkah penting untuk memastikan bahwa granul memiliki kualitas yang memadai dan mampu menghasilkan sediaan farmasi yang memenuhi persyaratan mutu secara konsisten. (Aulton & Taylor, 2022).

Selain sebagai bagian dari pengendalian mutu, evaluasi granul juga berfungsi untuk mendeteksi adanya potensi masalah dalam proses granulasi sejak dini. Dengan melakukan evaluasi secara menyeluruh, produsen dapat melakukan penyesuaian terhadap formulasi atau parameter proses sebelum memasuki tahap produksi skala besar. Hal ini

sangat penting untuk mengurangi risiko kegagalan produksi yang dapat menyebabkan kerugian secara ekonomi maupun risiko terhadap keselamatan pasien.

Evaluasi granul juga berkaitan erat dengan persyaratan regulasi yang ditetapkan oleh lembaga pengawas obat. Setiap produk farmasi harus memenuhi standar mutu tertentu agar dapat dipasarkan. Oleh karena itu, data hasil evaluasi granul menjadi bagian penting dalam dokumentasi produksi dan pengujian mutu yang harus disimpan dan dapat ditelusuri. (World Health Organization, 2022).

Granul yang memiliki kualitas fisik yang baik akan mendukung kelancaran proses produksi pada tahap selanjutnya, khususnya proses pengempaan tablet. Karakteristik granul yang optimal, seperti sifat alir yang baik, distribusi ukuran partikel yang seragam, dan kompresibilitas yang memadai, dapat meningkatkan efisiensi proses serta menghasilkan tablet dengan mutu yang konsisten. Sebaliknya, granul yang tidak memenuhi spesifikasi dapat menimbulkan berbagai permasalahan selama proses manufaktur, seperti aliran bahan yang tidak lancar, pengisian ruang cetak yang tidak seragam, variasi bobot tablet, serta ketidaksesuaian dosis zat aktif. Oleh karena itu, evaluasi granul merupakan langkah yang sangat penting untuk menjamin keberhasilan proses produksi dan kualitas produk akhir yang dihasilkan.

Selain berfungsi sebagai alat pengendalian mutu, evaluasi granul juga memberikan informasi penting untuk menentukan apakah diperlukan tindakan korektif atau proses tambahan sebelum granul diproses lebih lanjut. Tindakan tersebut dapat berupa pengayakan ulang untuk

memperbaiki distribusi ukuran partikel, penyesuaian kadar air melalui proses pengeringan tambahan, atau modifikasi parameter proses lainnya. Dengan melakukan evaluasi secara menyeluruh, kualitas granul dapat dipastikan tetap berada dalam batas spesifikasi yang ditetapkan, sehingga proses produksi dapat berlangsung lebih terkendali dan menghasilkan produk farmasi yang berkualitas tinggi, aman, efektif, dan konsisten. (International Journal of Pharmaceutics, 2023).

6. 6 Distribusi Ukuran Partikel

Distribusi ukuran partikel merupakan salah satu parameter penting dalam evaluasi granul karena memiliki pengaruh yang signifikan terhadap karakteristik fisik dan kinerja granul selama proses manufaktur. Parameter ini menggambarkan sebaran ukuran granul dalam suatu batch produksi dan digunakan untuk menilai tingkat keseragaman granul yang dihasilkan. Distribusi ukuran partikel yang seragam dapat meningkatkan sifat alir, memperbaiki keseragaman pencampuran, serta mendukung proses pengempaan tablet yang lebih konsisten. Oleh karena itu, pengendalian distribusi ukuran partikel menjadi aspek penting dalam menjamin kualitas granul dan produk akhir.

Pengukuran distribusi ukuran partikel umumnya dilakukan menggunakan metode pengayakan (*sieve analysis*), yaitu dengan melewatkan granul melalui serangkaian ayakan yang memiliki ukuran mesh berbeda. Setelah proses pengayakan selesai, granul yang tertahan pada masing-masing ayakan ditimbang untuk menentukan persentase distribusi ukuran partikel pada setiap fraksi. Metode ini

relatif sederhana, mudah diterapkan, dan banyak digunakan dalam industri farmasi karena mampu memberikan informasi yang cukup akurat mengenai keseragaman ukuran granul. Hasil evaluasi distribusi ukuran partikel kemudian digunakan sebagai dasar untuk menilai kualitas granul serta menentukan apakah diperlukan proses perbaikan, seperti pengayakan ulang atau penyesuaian parameter granulasi. (Allen, 2022).

Selain metode pengayakan, perkembangan teknologi telah memungkinkan penggunaan metode yang lebih modern untuk analisis ukuran partikel, salah satunya adalah difraksi laser (*laser diffraction*). Metode ini mampu mengukur ukuran partikel dalam rentang yang luas dengan tingkat akurasi dan presisi yang tinggi. Selain itu, difraksi laser dapat memberikan informasi yang lebih rinci mengenai distribusi ukuran partikel, sehingga banyak digunakan dalam penelitian maupun pengendalian mutu di industri farmasi.

Distribusi ukuran partikel yang tidak seragam dapat menimbulkan berbagai permasalahan selama proses produksi, salah satunya adalah terjadinya segregasi atau pemisahan partikel. Fenomena ini terjadi karena partikel dengan ukuran yang lebih besar cenderung terpisah dari partikel yang berukuran lebih kecil selama proses penanganan, pencampuran, maupun transportasi bahan. Segregasi dapat menyebabkan distribusi zat aktif dalam campuran menjadi tidak merata, sehingga berpotensi menghasilkan variasi kandungan zat aktif antarunit sediaan. Kondisi tersebut dapat memengaruhi keseragaman dosis pada setiap tablet dan berisiko menurunkan mutu, keamanan, serta efektivitas produk farmasi yang dihasilkan.

Oleh karena itu, pengendalian distribusi ukuran partikel merupakan aspek penting dalam menjamin konsistensi kualitas granul dan produk akhir. (European Medicines Agency, 2021).

Selain itu, ukuran partikel juga mempengaruhi luas permukaan granul yang berhubungan langsung dengan kecepatan disolusi obat. Granul dengan ukuran lebih kecil memiliki luas permukaan lebih besar sehingga lebih cepat larut, sedangkan granul yang lebih besar memiliki laju disolusi yang lebih lambat. Oleh karena itu, pengendalian distribusi ukuran partikel sangat penting untuk menjamin konsistensi kualitas granul serta performa obat di dalam tubuh. (Aulton & Taylor, 2022).

6. 7 Sifat Alir

Sifat alir granul merupakan kemampuan granul untuk bergerak dan mengalir secara bebas di bawah pengaruh gaya gravitasi. Parameter ini memiliki peranan yang sangat penting dalam proses pembuatan tablet karena memengaruhi kelancaran pengisian bahan ke dalam ruang cetak (*die*). Granul dengan sifat alir yang baik akan mengisi cetakan secara konsisten dan merata, sehingga dapat menghasilkan tablet dengan bobot yang seragam. Sebaliknya, granul yang memiliki sifat alir rendah berpotensi menyebabkan ketidakkonsistenan pengisian cetakan, yang pada akhirnya dapat mengakibatkan variasi bobot tablet dan menurunkan kualitas produk. (Aulton & Taylor, 2022).

Indeks kompresibilitas (*Compressibility Index* atau *Carr's Index*) dan rasio Hausner (*Hausner Ratio*) merupakan

parameter yang umum digunakan untuk menilai tingkat kohesi antarpartikel serta memprediksi kemampuan alir granul. Kedua parameter tersebut dihitung berdasarkan perbandingan antara densitas curah (*bulk density*) dan densitas mampat (*tapped density*). Nilai indeks kompresibilitas yang rendah serta rasio Hausner yang mendekati satu menunjukkan bahwa granul memiliki sifat alir yang baik dan tingkat kohesi antarpartikel yang rendah. Sebaliknya, nilai indeks kompresibilitas yang tinggi dan rasio Hausner yang besar mengindikasikan adanya gaya kohesi yang kuat antarpartikel, sehingga dapat menghambat aliran granul selama proses produksi.

Sifat alir granul dipengaruhi oleh berbagai faktor, antara lain ukuran partikel, bentuk partikel, distribusi ukuran partikel, densitas, kekasaran permukaan, serta kadar kelembapan bahan. Granul yang memiliki bentuk mendekati bulat dan distribusi ukuran yang seragam umumnya menunjukkan kemampuan alir yang lebih baik karena memiliki gaya gesek antarpartikel yang lebih rendah. Sebaliknya, granul dengan bentuk tidak beraturan atau distribusi ukuran yang terlalu lebar cenderung mengalami peningkatan kohesi dan gesekan antarpartikel, sehingga alirannya menjadi kurang lancar. Oleh karena itu, pengendalian karakteristik fisik granul sangat penting untuk memperoleh sifat alir yang optimal dan menjamin kelancaran proses manufaktur serta konsistensi kualitas produk akhir. (International Journal of Pharmaceutics, 2023).

Sifat alir yang baik sangat penting untuk meningkatkan efisiensi proses produksi serta mengurangi kemungkinan terjadinya kesalahan selama pencetakan tablet. Oleh karena

itu, parameter ini selalu menjadi perhatian utama dalam evaluasi granul. Pengendalian sifat alir yang optimal akan menghasilkan proses produksi yang lebih stabil serta produk akhir yang memiliki kualitas tinggi dan konsisten. (Allen, 2022).

6. 8 Kelembaban

dikendalikan karena memiliki pengaruh yang besar terhadap kualitas dan stabilitas granul. Kadar air yang terlalu tinggi dapat menyebabkan granul menjadi lengket, mudah menggumpal, serta meningkatkan risiko pertumbuhan mikroorganisme selama penyimpanan. Selain itu, keberadaan air dalam jumlah berlebih dapat mempercepat terjadinya reaksi degradasi kimia, seperti hidrolisis, yang berpotensi menurunkan stabilitas dan efektivitas zat aktif dalam sediaan.

Sebaliknya, kadar air yang terlalu rendah dapat mengurangi kekuatan ikatan antartpartikel sehingga granul menjadi lebih rapuh dan mudah mengalami kerusakan selama proses penanganan maupun pengempaan. Kondisi ini dapat menyebabkan kesulitan pada tahap pencetakan tablet serta meningkatkan risiko terbentuknya tablet yang mudah retak atau pecah. Oleh karena itu, pengendalian kadar air pada tingkat yang optimal sangat penting untuk menjaga keseimbangan antara kekuatan mekanik, sifat alir, dan stabilitas granul, sehingga proses produksi dapat berlangsung dengan baik dan menghasilkan produk yang memenuhi persyaratan mutu. (Allen, 2022).

Pengukuran kadar air granul umumnya dilakukan menggunakan metode *Loss on Drying* (LOD), yaitu dengan memanaskan sampel granul pada suhu dan waktu tertentu, kemudian menghitung penurunan bobot yang terjadi akibat penguapan air atau komponen volatil lainnya. Metode ini banyak digunakan karena relatif sederhana dan mampu memberikan gambaran mengenai kandungan kelembapan dalam granul. Selain itu, pengukuran kadar air juga dapat dilakukan menggunakan *moisture analyzer*, yang menawarkan proses analisis yang lebih cepat, praktis, dan akurat sehingga sering digunakan dalam pengendalian mutu di industri farmasi.

Pengendalian kadar air harus dilakukan secara ketat selama seluruh tahapan produksi, terutama pada proses pengeringan granul. Kadar air yang tidak berada dalam rentang spesifikasi dapat memengaruhi karakteristik fisik granul, seperti sifat alir, kompresibilitas, dan stabilitasnya. Kondisi tersebut berpotensi menimbulkan variasi kualitas pada produk akhir serta mempercepat terjadinya degradasi zat aktif selama penyimpanan. Oleh karena itu, pemantauan dan pengendalian kadar air secara konsisten merupakan langkah penting untuk menjamin mutu, stabilitas, dan keseragaman produk farmasi yang dihasilkan. (World Health Organization, 2022).

Kelembaban juga mempengaruhi sifat mekanik granul, seperti kekuatan dan kompresibilitas. Granul dengan kadar air optimal akan menghasilkan tablet yang kuat namun tetap dapat hancur dengan baik saat digunakan. Dengan demikian, pengujian kelembaban merupakan bagian yang sangat penting dalam evaluasi granul untuk memastikan bahwa

produk yang dihasilkan aman, stabil, dan efektif.
(International Journal of Pharmaceutics, 2023).

BAB VII

PROSES KOMPRESI TABLET

7. 1 Prinsip Kompresi

Kompresi tablet merupakan salah satu tahap yang paling penting dalam proses pembuatan sediaan farmasi padat, khususnya tablet. Tahap ini bertujuan untuk mengubah campuran serbuk atau granul menjadi bentuk sediaan padat dengan ukuran, bobot, dan kekuatan mekanik yang telah ditentukan melalui pemberian tekanan mekanis. Proses kompresi tidak hanya menyebabkan perubahan bentuk fisik bahan, tetapi juga melibatkan berbagai interaksi kompleks antarpartikel yang berperan dalam menentukan karakteristik dan kualitas tablet yang dihasilkan.

Dalam proses kompresi, serbuk atau granul dimasukkan ke dalam ruang cetak (*die*), kemudian diberikan tekanan oleh *upper punch* dan *lower punch* sehingga terjadi pemadatan massa cetak. Selama proses tersebut, partikel dapat mengalami beberapa mekanisme deformasi, yaitu deformasi elastis, deformasi plastis, dan fragmentasi. Deformasi elastis merupakan perubahan bentuk yang bersifat sementara, sehingga partikel cenderung kembali ke bentuk semula setelah tekanan dilepaskan. Sebaliknya, deformasi plastis bersifat permanen dan memungkinkan terbentuknya kontak yang lebih erat antarpartikel, sehingga meningkatkan kekuatan ikatan dalam tablet. Sementara itu, fragmentasi terjadi ketika partikel yang rapuh pecah menjadi bagian-bagian yang lebih kecil akibat tekanan yang diberikan.

Fragmentasi memiliki peranan penting dalam meningkatkan luas permukaan kontak antarpartikel. Bertambahnya luas permukaan kontak memungkinkan terbentuknya lebih banyak titik ikatan, sehingga kekuatan mekanik tablet dapat meningkat. Oleh karena itu, bahan yang mengalami fragmentasi secara optimal umumnya mampu menghasilkan tablet yang lebih padat dan kompak. Selain mekanisme deformasi dan fragmentasi, pembentukan tablet juga dipengaruhi oleh berbagai gaya antarmolekul yang timbul selama proses kompresi, seperti gaya van der Waals, gaya elektrostatis, dan ikatan hidrogen. Meskipun masing-masing gaya tersebut relatif lemah jika berdiri sendiri, kombinasi dan akumulasi interaksi yang terjadi pada banyak titik kontak antarpartikel mampu menghasilkan kekuatan ikatan yang cukup untuk mempertahankan integritas dan stabilitas struktur tablet selama penanganan, penyimpanan, maupun penggunaan. (Aulton & Taylor, 2018)

Faktor lain yang sangat memengaruhi keberhasilan proses kompresi adalah karakteristik fisik bahan yang digunakan, seperti ukuran partikel, distribusi ukuran partikel, bentuk partikel, serta kadar kelembapan. Ukuran partikel yang terlalu besar dapat menyebabkan terbentuknya rongga yang lebih besar antarpartikel sehingga menghasilkan tablet dengan densitas yang rendah dan kekuatan mekanik yang kurang optimal. Sebaliknya, partikel yang terlalu halus dapat menimbulkan masalah pada sifat alir bahan, sehingga proses pengisian ruang cetak (*die*) menjadi kurang konsisten. Selain itu, kadar kelembapan juga memiliki peran penting dalam proses kompresi. Dalam jumlah yang sesuai, kelembapan dapat berfungsi sebagai agen pengikat alami yang membantu meningkatkan kohesi antarpartikel. Namun,

kadar air yang terlalu tinggi dapat menyebabkan berbagai permasalahan selama proses pengempaan, seperti *sticking* dan *picking*, yang dapat menurunkan kualitas tablet dan mengganggu efisiensi produksi. Oleh karena itu, pengendalian kadar air merupakan aspek yang sangat penting dalam proses kompresi.

Selain karakteristik bahan, penggunaan eksipien juga berpengaruh besar terhadap keberhasilan pembentukan tablet. Bahan pengikat (*binder*) berfungsi meningkatkan kohesi antarpartikel sehingga tablet memiliki kekuatan mekanik yang memadai. Sementara itu, bahan pelicin (*lubricant*) digunakan untuk mengurangi gesekan antara massa cetak dengan permukaan alat selama proses pengempaan dan pelepasan tablet dari cetakan. Eksipien lain, seperti bahan penghancur (*disintegrant*), berperan dalam memastikan tablet dapat hancur dengan baik setelah digunakan sehingga pelepasan zat aktif dapat berlangsung secara optimal.

Dengan demikian, proses kompresi tablet tidak hanya melibatkan pemberian tekanan mekanis pada serbuk atau granul, tetapi juga merupakan hasil interaksi yang kompleks antara karakteristik fisik bahan, mekanisme deformasi partikel, serta berbagai gaya antarmolekul yang terbentuk selama proses pengempaan. Pengendalian yang tepat terhadap seluruh faktor tersebut sangat diperlukan untuk menghasilkan tablet yang memiliki mutu tinggi, baik dari segi keseragaman bobot, kekerasan, stabilitas, maupun kinerja terapeutiknya.

Kompresi tablet sendiri merupakan salah satu tahapan paling krusial dalam pembuatan sediaan farmasi padat. Tahap ini bertujuan untuk mengubah serbuk atau granul menjadi bentuk sediaan padat dengan ukuran, bobot, dan kekerasan tertentu melalui penerapan tekanan mekanis. Oleh karena itu, pemahaman yang baik mengenai prinsip-prinsip kompresi sangat penting untuk menjamin keberhasilan proses produksi dan kualitas produk akhir yang dihasilkan. (Aulton & Taylor, 2018).

7.2 Jenis Mesin Cetak Tablet

Pada mesin pencetak tablet, terdapat beberapa komponen utama yang bekerja secara terintegrasi untuk memastikan proses pembentukan tablet berlangsung dengan baik. Secara umum, komponen dasar mesin pencetak tablet meliputi:

Hopper, yaitu wadah yang berfungsi sebagai tempat penampungan bahan baku atau massa cetak sebelum dialirkan ke dalam sistem pencetakan.

Feeder, yaitu komponen yang berfungsi mengalirkan dan mendistribusikan bahan dari *hopper* ke ruang cetak (*die*) secara kontinu dan merata.

Die, yaitu cetakan yang menentukan bentuk, ukuran, dan ketebalan tablet. Komponen ini bekerja bersama *upper punch* dan *lower punch* yang pergerakannya diatur oleh sistem *cam*.

Upper punch (punch atas), yaitu komponen yang memberikan tekanan dari bagian atas untuk memadatkan granul atau serbuk di dalam *die* sehingga terbentuk tablet.

Lower punch (punch bawah), yaitu komponen yang berfungsi menopang massa cetak selama proses kompresi dan mendorong tablet keluar dari *die* setelah proses pencetakan selesai.

Cam, yaitu mekanisme yang mengatur pergerakan *upper punch* dan *lower punch* selama proses pengisian, kompresi, dan pengeluaran tablet.

Turret, yaitu bagian mesin yang berfungsi sebagai tempat pemasangan dan penopang *die* serta *punch*, sekaligus berputar selama proses produksi berlangsung.

Control panel, yaitu panel kendali yang digunakan untuk mengatur berbagai parameter operasi mesin, seperti tekanan kompresi, kecepatan putaran, dan parameter proses lainnya.

Motor, yaitu sumber tenaga utama yang menggerakkan seluruh sistem mekanis pada mesin pencetak tablet.

Belt, yaitu komponen yang berfungsi menyalurkan tenaga dari motor ke bagian mesin lainnya yang memerlukan penggerak.

Gearbox, yaitu sistem transmisi yang berfungsi mengatur dan meneruskan tenaga dari motor ke *turret* dan komponen mekanis lainnya.

Dust collector, yaitu perangkat yang digunakan untuk mengumpulkan dan menghilangkan debu yang dihasilkan selama proses pencetakan tablet, sehingga kebersihan area produksi tetap terjaga.

Scraper blade, yaitu komponen yang berfungsi memisahkan atau menyingkirkan tablet yang cacat maupun tablet yang tidak terbentuk dengan sempurna selama proses produksi.

Discharge chute, yaitu saluran keluaran yang digunakan untuk mengarahkan tablet yang telah selesai dicetak menuju wadah penampungan atau tahap proses berikutnya.

Seluruh komponen tersebut bekerja secara terpadu untuk memastikan proses pencetakan tablet berlangsung secara efisien, menghasilkan tablet dengan mutu yang konsisten, serta memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan.

7. 3 Mesin cetak single punch

Prinsip kerja umum mesin cetak tablet *single-punch* melibatkan pengaturan tekanan kompresi berdasarkan posisi terendah (*maximum lower position*) dari *upper punch*. Besarnya tekanan yang diberikan selama proses pencetakan ditentukan oleh pengaturan posisi *punch* tersebut. Pada mesin jenis ini, penyesuaian tekanan kompresi maupun bobot tablet umumnya hanya dapat dilakukan ketika mesin dalam keadaan berhenti, sehingga proses pengaturan memerlukan penghentian sementara operasi produksi.

Mesin cetak tablet *single-punch* umumnya digunakan untuk produksi tablet dalam jumlah kecil hingga menengah. Konstruksinya yang relatif sederhana menjadikan mesin ini mudah dioperasikan dan sesuai untuk kegiatan penelitian, pengembangan formulasi, maupun produksi skala pilot. Secara umum, kapasitas produksi mesin *single-punch* dapat mencapai sekitar 200 tablet per menit, meskipun jumlah

tersebut dapat bervariasi tergantung pada jenis mesin, ukuran tablet, dan kondisi operasional yang digunakan.

Selain digunakan dalam pembuatan tablet skala pilot, mesin cetak tablet *single-punch* juga sering dimanfaatkan pada tahap awal proses granulasi kering (*slugging*). Pada proses ini, serbuk atau campuran bahan dikempa menjadi *slug* atau tablet berukuran besar yang selanjutnya dihancurkan dan diayak untuk menghasilkan granul. Oleh karena itu, mesin *single-punch* memiliki peran penting baik dalam pengembangan produk maupun dalam beberapa tahap proses manufaktur sediaan tablet.

7. 4 Mesin cetak rotary

Prinsip dasar kerja mesin cetak tablet rotary didasarkan pada pengaturan tekanan kompresi melalui posisi maksimum *lower punch* (punch bawah). Berbeda dengan mesin cetak tablet *single-punch*, mesin rotary memungkinkan pengaturan tekanan kompresi dan bobot tablet dilakukan secara langsung saat mesin sedang beroperasi. Kemampuan ini memberikan fleksibilitas yang lebih tinggi dalam pengendalian proses produksi serta memungkinkan penyesuaian parameter tanpa menghentikan jalannya mesin.

Mesin cetak tablet rotary merupakan jenis mesin yang paling banyak digunakan dalam industri farmasi untuk produksi tablet skala besar. Proses pencetakan tetap dilakukan dengan cara mengompresi granul atau serbuk di antara *upper punch* dan *lower punch*, namun mekanisme kerjanya berlangsung secara kontinu melalui sistem rotasi. Mesin ini dilengkapi dengan sejumlah *punch* atas dan *punch*

bawah yang dipasang pada *turret* berputar, dengan jumlah yang dapat mencapai hingga 60 set atau lebih tergantung pada desain dan kapasitas mesin.

Selama *turret* berputar, setiap set *punch* secara berurutan melewati tahapan pengisian, pengempaan, dan pengeluaran tablet. Sistem ini memungkinkan proses produksi berlangsung secara kontinu dengan kecepatan yang sangat tinggi. Oleh karena itu, mesin cetak tablet rotary mampu menghasilkan hingga puluhan ribu tablet per menit, tergantung pada jumlah stasiun pencetakan dan kecepatan putaran mesin.

Dibandingkan dengan mesin *single-punch* yang umumnya menghasilkan sekitar 200 tablet per menit dan lebih banyak digunakan untuk produksi skala pilot maupun proses *slugging* pada granulasi kering, mesin rotary menawarkan kapasitas produksi yang jauh lebih besar, efisiensi yang lebih tinggi, serta konsistensi mutu yang lebih baik. Oleh karena itu, mesin rotary menjadi pilihan utama dalam produksi tablet skala industri yang membutuhkan volume produksi tinggi dan pengendalian proses yang lebih optimal.

7. 5 Capping dan Laminating

Capping dan **lamination** merupakan cacat tablet yang dapat muncul segera setelah proses pencetakan maupun beberapa jam hingga beberapa hari setelah tablet diproduksi. Kedua jenis cacat ini umumnya berkaitan dengan sifat deformasi bahan selama proses pengempaan. Pada saat tekanan kompresi dilepaskan, tablet mengalami pemulihan

elastis (*elastic recovery*). Apabila ikatan antarpartikel yang terbentuk selama proses kompresi tidak cukup kuat untuk menahan gaya pemulihan tersebut, maka dapat terjadi retakan pada struktur tablet yang akhirnya menyebabkan *capping* (terlepasnya bagian atas atau bawah tablet) maupun *lamination* (terpisahnya tablet menjadi beberapa lapisan).

Selain itu, kondisi granul atau serbuk yang terlalu kering juga dapat meningkatkan risiko terjadinya *capping* dan *lamination*. Kadar air yang terlalu rendah dapat mengurangi kohesi antarpartikel sehingga ikatan yang terbentuk selama proses kompresi menjadi kurang kuat. Sebaliknya, kelembapan yang berada pada tingkat optimal dapat membantu meningkatkan adhesi dan kohesi antarpartikel, sehingga pembentukan tablet menjadi lebih baik dan risiko terjadinya cacat dapat diminimalkan.

Pada metode kempa langsung (*direct compression*), *capping* dan *lamination* juga dapat terjadi apabila campuran serbuk tidak memiliki sifat kompresibilitas yang memadai. Serbuk dengan kemampuan deformasi plastis yang rendah atau kemampuan membentuk ikatan antarpartikel yang kurang baik cenderung menghasilkan tablet dengan kekuatan mekanik yang rendah. Akibatnya, tablet menjadi lebih rentan mengalami retak, terbelah, atau terpisah menjadi beberapa lapisan selama proses produksi maupun penyimpanan. Oleh karena itu, pemilihan bahan dan pengendalian parameter proses yang tepat sangat penting untuk mencegah terjadinya *capping* dan *lamination* serta memastikan kualitas tablet yang dihasilkan.

7. 6 Picking dan Sticking

Picking merupakan salah satu cacat pada tablet yang terjadi ketika sebagian material dari permukaan tablet menempel pada permukaan *punch* saat tablet dikeluarkan dari cetakan. Kondisi ini sering dijumpai pada *punch* yang memiliki logo, tulisan, atau ukiran tertentu pada permukaannya. Material yang menempel secara berulang dapat terakumulasi pada area ukiran tersebut, sehingga mengganggu proses pencetakan berikutnya dan menghasilkan tablet dengan permukaan yang tidak sempurna. Selain memengaruhi penampilan tablet, *picking* juga dapat menurunkan konsistensi kualitas produk yang dihasilkan.

Sementara itu, **sticking** merupakan kondisi ketika material tablet menempel pada dinding ruang cetak (*die*) atau permukaan *punch* selama proses pengempaan. Cacat ini dapat menyebabkan tablet mengalami kerusakan pada bagian tepi (*chipping*), menghasilkan permukaan yang kasar, atau mengganggu pelepasan tablet dari cetakan. Salah satu penyebab *sticking* adalah adanya bahan dalam formulasi yang memiliki titik lebur rendah, seperti asam stearat, yang dapat melunak atau mencair akibat panas yang dihasilkan selama proses kompresi. Kondisi tersebut menyebabkan bahan menjadi lebih lengket dan mudah menempel pada permukaan alat.

Selain faktor formulasi, kadar kelembapan yang terlalu tinggi pada granul atau serbuk juga dapat meningkatkan risiko terjadinya *sticking*. Oleh karena itu, pengeringan tambahan sering kali diperlukan untuk memastikan kadar air berada dalam rentang yang optimal sebelum proses

pencetakan dilakukan. Salah satu upaya yang dapat dilakukan untuk mengurangi masalah ini adalah penambahan silika koloidal (*colloidal silicon dioxide*) ke dalam formulasi. Bahan ini berfungsi sebagai *glidant* dan agen pemoles yang dapat mengurangi gesekan serta memperhalus permukaan *punch* dan *die*, sehingga kecenderungan material untuk menempel pada alat dapat diminimalkan. Dengan pengendalian formulasi dan parameter proses yang tepat, kejadian *picking* dan *sticking* dapat dikurangi sehingga kualitas tablet yang dihasilkan tetap terjaga.

7. 7 Motling

Mottling merupakan cacat tablet yang ditandai dengan distribusi warna yang tidak merata pada permukaan tablet, sehingga tampak adanya bercak atau variasi warna yang tidak seragam. Fenomena ini dapat terjadi apabila zat aktif memiliki warna yang berbeda dengan eksipien yang digunakan dalam formulasi, sehingga distribusi bahan yang kurang homogen akan terlihat sebagai perbedaan warna pada tablet. Selain itu, *mottling* juga dapat disebabkan oleh terbentuknya produk degradasi zat aktif yang memiliki warna berbeda dari bahan awal, sehingga memengaruhi penampilan tablet selama penyimpanan.

Salah satu cara yang umum dilakukan untuk mengurangi risiko *mottling* adalah dengan menambahkan bahan pewarna (*dye*) ke dalam formulasi agar warna tablet menjadi lebih seragam. Namun demikian, penggunaan bahan pewarna juga dapat menjadi penyebab *mottling* apabila terjadi migrasi pewarna ke permukaan granul selama proses pengeringan. Migrasi tersebut menyebabkan konsentrasi

pewarna pada granul menjadi tidak merata, sehingga setelah tablet dicetak akan muncul variasi warna pada permukaannya.

Untuk meminimalkan terjadinya *mottling*, diperlukan pengendalian yang baik terhadap proses produksi, terutama pada tahap granulasi dan pengeringan. Pengaturan suhu dan laju pengeringan yang tepat dapat membantu mencegah perpindahan pewarna ke permukaan granul. Selain itu, modifikasi jenis atau komposisi cairan penggranul (*granulating fluid*) juga dapat dilakukan untuk meningkatkan distribusi pewarna dan zat aktif secara lebih homogen. Dengan pengendalian formulasi dan parameter proses yang optimal, risiko terjadinya *mottling* dapat dikurangi sehingga diperoleh tablet dengan penampilan yang lebih seragam dan memenuhi persyaratan mutu.

BAB VIII

EVALUASI TABLET

8.1 Keseragaman Bobot

Keseragaman bobot tablet merupakan salah satu parameter penting dalam evaluasi mutu sediaan tablet yang bertujuan untuk menilai tingkat variasi bobot antar tablet dalam satu batch produksi. Pengujian ini didasarkan pada asumsi bahwa tablet yang memiliki bobot relatif seragam akan mengandung jumlah zat aktif yang seragam pula, terutama apabila proses pencampuran bahan telah berlangsung secara homogen. Oleh karena itu, uji keseragaman bobot sering digunakan sebagai indikator awal untuk mengevaluasi ketepatan dosis dan konsistensi mutu produk yang dihasilkan.

Pengujian keseragaman bobot dilakukan dengan menimbang sejumlah tablet secara individual, kemudian membandingkan bobot masing-masing tablet terhadap bobot rata-rata. Penyimpangan bobot yang diperoleh harus memenuhi batas toleransi yang telah ditetapkan dalam Farmakope Indonesia. Batas penyimpangan tersebut berbeda-beda tergantung pada bobot rata-rata tablet yang diuji. Apabila hasil pengujian menunjukkan variasi bobot yang melebihi batas yang diperkenankan, kondisi tersebut dapat mengindikasikan adanya ketidakkonsistenan selama proses produksi, baik pada tahap pencampuran, granulasi, maupun pencetakan tablet.

Salah satu faktor utama yang memengaruhi keseragaman bobot tablet adalah sifat alir serbuk atau granul. Bahan yang memiliki sifat alir yang baik akan mengisi ruang cetak (*die*) secara konsisten dan merata, sehingga menghasilkan tablet dengan bobot yang relatif seragam. Sebaliknya, sifat alir yang kurang baik dapat menyebabkan pengisian ruang cetak menjadi tidak merata, yang pada akhirnya menimbulkan variasi bobot antar tablet. Oleh karena itu, pengendalian sifat alir bahan merupakan aspek penting dalam menjamin keseragaman produk.

Selain sifat alir, karakteristik fisik bahan seperti ukuran partikel, distribusi ukuran partikel, bentuk partikel, densitas curah (*bulk density*), serta kadar kelembapan juga berpengaruh terhadap keseragaman bobot tablet. Partikel yang terlalu halus atau memiliki distribusi ukuran yang tidak seragam dapat mengganggu aliran bahan selama proses pengisian cetakan. Di samping itu, komposisi dan proporsi eksipien, seperti bahan pengisi, bahan pengikat, dan bahan pelicin, dapat memengaruhi sifat alir serta kompresibilitas campuran. Proses pencampuran yang tidak homogen juga berpotensi menyebabkan distribusi bahan yang tidak merata, sehingga meningkatkan risiko variasi bobot dan kandungan zat aktif dalam tablet.

Faktor proses produksi turut memberikan kontribusi yang signifikan terhadap keseragaman bobot tablet. Parameter seperti kecepatan mesin, tekanan kompresi, kondisi *feed frame*, serta performa peralatan pencetakan dapat memengaruhi konsistensi pengisian ruang cetak dan pembentukan tablet. Ketidaksesuaian pengaturan parameter proses atau kondisi mesin yang kurang optimal dapat

meningkatkan kemungkinan terjadinya variasi bobot antar tablet.

Uji keseragaman bobot tidak hanya digunakan untuk menilai keseragaman massa tablet, tetapi juga sebagai indikator kualitas proses formulasi dan manufaktur secara keseluruhan. Hasil pengujian yang memenuhi persyaratan menunjukkan bahwa bahan memiliki karakteristik fisik yang memadai, proses pencampuran berlangsung homogen, serta proses pencetakan tablet berjalan secara terkendali. Dengan demikian, keseragaman bobot menjadi salah satu parameter penting dalam menjamin konsistensi mutu, keamanan, dan efektivitas sediaan tablet yang dihasilkan. (Fatma *et al.* , 2024)

8. 2 Uji Keseragaman Ukuran

Uji keseragaman ukuran merupakan salah satu parameter evaluasi fisik tablet yang dilakukan untuk memastikan keseragaman dimensi tablet, meliputi diameter dan ketebalan. Pengujian ini bertujuan untuk menjamin konsistensi bentuk dan ukuran tablet yang dihasilkan, sehingga mendukung keseragaman penampilan produk, kemudahan dalam proses pengemasan, serta kestabilan proses produksi. Selain itu, dimensi tablet juga dapat memengaruhi kenyamanan penggunaan, kemudahan penelanan, dan tingkat penerimaan pasien terhadap sediaan yang diberikan.

Pengujian keseragaman ukuran umumnya dilakukan terhadap sejumlah sampel tablet yang diambil secara acak dari satu batch produksi, biasanya sebanyak 10 tablet. Setiap

tablet diukur diameter dan ketebalannya menggunakan alat ukur yang memiliki tingkat presisi tinggi, seperti jangka sorong (*vernier caliper*) atau mikrometer. Hasil pengukuran kemudian dianalisis untuk mengetahui tingkat variasi dimensi antar tablet dan memastikan bahwa seluruh sampel memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan.

Variasi ukuran tablet dapat disebabkan oleh berbagai faktor yang berkaitan dengan formulasi maupun proses produksi. Faktor-faktor tersebut antara lain keseragaman pengisian granul ke dalam ruang cetak (*die*), konsistensi tekanan kompresi selama proses pengempaan, serta karakteristik fisik bahan yang digunakan, seperti ukuran partikel, sifat alir, dan kompresibilitas. Ketidakterkendalian salah satu faktor tersebut dapat menyebabkan perbedaan dimensi tablet, misalnya tablet menjadi terlalu tebal, terlalu tipis, atau memiliki diameter yang tidak seragam.

Keseragaman ukuran tablet juga memiliki hubungan yang erat dengan parameter mutu fisik lainnya, seperti kekerasan, kerapuhan, dan waktu hancur tablet. Tablet yang terlalu tipis cenderung memiliki kekuatan mekanik yang lebih rendah sehingga lebih mudah mengalami kerusakan selama penanganan dan distribusi. Sebaliknya, tablet yang terlalu tebal dapat memengaruhi penetrasi cairan ke dalam matriks tablet, yang pada akhirnya dapat memperlambat proses disintegrasi dan disolusi. Oleh karena itu, pengendalian dimensi tablet merupakan aspek penting dalam menjamin kualitas dan performa sediaan secara keseluruhan.

Pengujian keseragaman ukuran dilakukan berdasarkan metode yang telah dijelaskan dalam berbagai literatur farmasi, salah satunya oleh Rudolf Voigt dalam buku

Pharmaceutical Technology (1994). Literatur tersebut menekankan pentingnya pengukuran dimensi tablet menggunakan alat ukur yang sesuai dan memiliki tingkat ketelitian yang memadai agar hasil yang diperoleh akurat, konsisten, dan dapat dipertanggungjawabkan secara ilmiah. (Banne, 2013).

8.3 Uji Kekerasan

Kekerasan tablet merupakan salah satu parameter penting dalam evaluasi mutu sediaan tablet yang menggambarkan kemampuan tablet untuk menahan tekanan mekanik selama proses produksi, pengemasan, penyimpanan, distribusi, hingga penggunaan oleh pasien. Tablet yang memiliki kekerasan yang memadai diharapkan mampu mempertahankan integritas fisiknya tanpa mengalami kerusakan, seperti retak, pecah, atau terkelupas akibat pengaruh gaya mekanik yang diterimanya.

Pengujian kekerasan tablet dilakukan untuk menentukan besarnya gaya yang diperlukan untuk memecahkan tablet pada kondisi tertentu. Pengukuran ini umumnya menggunakan alat *hardness tester*, di mana tablet ditempatkan di antara dua permukaan penekan. Selanjutnya, tekanan diberikan secara bertahap hingga tablet mengalami keretakan atau patah. Besarnya gaya yang dibutuhkan untuk memecahkan tablet dicatat sebagai nilai kekerasan, yang biasanya dinyatakan dalam satuan kilopond (kp) atau Newton (N).

Nilai kekerasan tablet dapat bervariasi tergantung pada jenis sediaan, tujuan penggunaan, serta karakteristik formulasi yang digunakan. Sebagai contoh, tablet kunyah umumnya dirancang memiliki kekerasan yang lebih rendah dibandingkan tablet konvensional agar mudah dikunyah oleh pengguna, namun tetap cukup kuat untuk mempertahankan bentuknya selama proses penanganan dan distribusi. Tablet dengan nilai kekerasan yang terlalu rendah berisiko mengalami kerusakan fisik selama penyimpanan dan transportasi, sedangkan tablet yang terlalu keras dapat menghambat proses disintegrasi dan disolusi, sehingga berpotensi memengaruhi pelepasan serta absorpsi zat aktif.

Kekerasan tablet dipengaruhi oleh berbagai faktor yang berkaitan dengan formulasi maupun proses manufaktur. Salah satu faktor utama adalah tekanan kompresi yang diberikan selama proses pencetakan. Peningkatan tekanan kompresi akan memperbesar kontak antarpartikel dan meningkatkan kerapatan massa tablet, sehingga menghasilkan tablet dengan kekuatan mekanik yang lebih tinggi. Selain itu, jenis dan konsentrasi bahan pengikat (*binder*) juga berperan penting dalam meningkatkan kohesi antarpartikel, yang pada akhirnya berkontribusi terhadap peningkatan kekerasan tablet.

Faktor lain yang turut memengaruhi kekerasan tablet meliputi ukuran dan bentuk partikel, distribusi ukuran partikel, kadar kelembapan bahan, sifat kompresibilitas granul atau serbuk, serta jenis eksipien yang digunakan dalam formulasi. Interaksi antara faktor-faktor tersebut akan menentukan kualitas ikatan yang terbentuk selama proses kompresi. Oleh karena itu, optimasi formulasi dan

pengendalian parameter proses secara tepat sangat diperlukan untuk memperoleh tablet dengan tingkat kekerasan yang sesuai, sehingga dapat menjamin mutu, stabilitas, keamanan, dan efektivitas sediaan farmasi yang dihasilkan. (Fatma *et al.*, 2024).

8. 4 Uji Kerapuhan (friabilitas)

Kerapuhan tablet merupakan salah satu parameter penting dalam evaluasi mutu sediaan tablet yang digunakan untuk menilai kemampuan tablet dalam mempertahankan integritas fisiknya terhadap pengaruh gaya mekanik, seperti gesekan, benturan, dan abrasi selama proses pengemasan, penyimpanan, distribusi, maupun penanganan. Pengujian ini bertujuan untuk memastikan bahwa tablet memiliki ketahanan yang memadai sehingga tidak mudah mengalami kerusakan fisik atau kehilangan massa yang dapat memengaruhi kualitas produk.

Uji kerapuhan umumnya dilakukan menggunakan alat *friabilator* (*friability tester*), yang bekerja dengan cara memutar tablet di dalam sebuah drum transparan sehingga tablet mengalami benturan dan gesekan berulang selama periode waktu tertentu. Dalam pengujian ini, sejumlah tablet, biasanya 20 tablet, terlebih dahulu ditimbang untuk memperoleh bobot awal. Selanjutnya, tablet dimasukkan ke dalam alat dan diputar pada kecepatan sekitar 25 rpm selama 4 menit atau setara dengan 100 putaran. Setelah proses pengujian selesai, tablet dibersihkan dari partikel halus yang menempel dan kemudian ditimbang kembali untuk memperoleh bobot akhir.

Hasil pengujian dievaluasi berdasarkan persentase kehilangan bobot yang terjadi setelah perlakuan. Persentase kerapuhan dihitung dengan membandingkan selisih antara bobot awal dan bobot akhir terhadap bobot awal tablet. Secara umum, tablet dinyatakan memenuhi persyaratan apabila persentase kehilangan bobot tidak melebihi 0,5%–1,0%, sesuai dengan spesifikasi yang berlaku. Nilai kehilangan bobot yang rendah menunjukkan bahwa tablet memiliki ketahanan mekanik yang baik dan mampu bertahan terhadap berbagai tekanan fisik selama proses penanganan.

Tingkat kerapuhan tablet dipengaruhi oleh berbagai faktor, baik yang berasal dari formulasi maupun proses manufaktur. Faktor-faktor tersebut meliputi kekuatan ikatan antartikel, jenis dan konsentrasi bahan pengikat (*binder*), tekanan kompresi yang digunakan selama proses pencetakan, serta karakteristik fisik granul atau serbuk yang digunakan. Tablet yang memiliki kekerasan rendah atau ikatan antartikel yang kurang kuat cenderung lebih mudah mengalami abrasi dan kehilangan massa. Sebaliknya, penggunaan bahan pengikat yang sesuai serta penerapan tekanan kompresi yang optimal dapat meningkatkan kohesi antartikel dan mengurangi tingkat kerapuhan tablet.

Pengujian kerapuhan memiliki peran yang sangat penting dalam menjamin mutu sediaan tablet. Tablet yang terlalu rapuh berisiko mengalami kerusakan selama proses pengemasan, transportasi, dan penyimpanan, sehingga dapat menyebabkan kehilangan sebagian massa tablet, menurunkan keseragaman dosis, serta memengaruhi stabilitas produk. Oleh karena itu, pengendalian tingkat kerapuhan merupakan salah satu aspek penting dalam

memastikan bahwa tablet yang dihasilkan memiliki kualitas fisik yang baik, stabil selama masa simpan, dan mampu memberikan efek terapi yang sesuai dengan tujuan penggunaannya. (Fatma *et al.*, 2024)

8.5 Uji Disolusi

Uji disolusi merupakan salah satu parameter penting dalam evaluasi mutu sediaan tablet yang bertujuan untuk menentukan kecepatan serta jumlah zat aktif yang dilepaskan dari sediaan ke dalam medium pelarut. Pengujian ini sering digunakan sebagai indikator pengganti (*surrogate marker*) untuk uji bioekivalensi karena lebih sederhana, ekonomis, dan tidak memerlukan pengujian *in vivo*. Oleh sebab itu, uji disolusi banyak diterapkan, terutama di negara berkembang yang memiliki keterbatasan teknologi dan sumber daya.

Dalam pelaksanaannya, pelepasan bahan aktif farmasi (*Active Pharmaceutical Ingredient* atau API) diamati melalui proses pelarutan tablet dalam medium disolusi yang dirancang menyerupai kondisi fisiologis saluran pencernaan, baik dari aspek pH, suhu, maupun komposisi cairannya. Pengujian dilakukan secara *in vitro* menggunakan alat disolusi dengan parameter yang telah ditetapkan, seperti kecepatan pengadukan dan suhu yang terkontrol, sehingga mampu mensimulasikan kondisi yang terjadi di dalam tubuh.

Hasil uji disolusi memberikan informasi mengenai profil pelepasan zat aktif dari suatu sediaan. Pelepasan zat aktif ke dalam medium berair memiliki hubungan yang erat dengan ketersediaan obat untuk diserap oleh tubuh. Semakin tinggi tingkat kelarutan zat aktif, semakin besar peluang obat

untuk diabsorpsi dan menghasilkan efek farmakologis yang diharapkan. Oleh karena itu, uji disolusi sering dimanfaatkan untuk memperkirakan performa obat secara *in vivo*, khususnya terkait laju dan tingkat absorpsinya.

Berbagai faktor dapat memengaruhi hasil uji disolusi, di antaranya sifat fisikokimia zat aktif, seperti kelarutan dan ukuran partikel, komposisi formulasi tablet yang meliputi jenis serta jumlah eksipien, serta parameter proses manufaktur, misalnya tekanan kompresi saat pencetakan tablet. Selain itu, kondisi pengujian seperti jenis medium disolusi, pH, suhu (umumnya $37 \pm 0,5^{\circ}\text{C}$), dan kecepatan pengadukan harus dikendalikan secara ketat untuk memastikan hasil yang diperoleh akurat, konsisten, dan dapat direproduksi.

Uji disolusi memiliki peranan yang sangat penting dalam pengembangan formulasi, pengendalian mutu, serta evaluasi kesetaraan produk obat. Melalui pengujian ini, dapat diperoleh informasi mengenai konsistensi kualitas sediaan sekaligus gambaran hubungannya dengan efektivitas terapi yang dihasilkan. (Fatma *et al.* , 2024)

8.6 Uji Waktu Hancur

Uji waktu hancur merupakan salah satu parameter penting dalam pengendalian mutu sediaan tablet yang bertujuan untuk menilai kemampuan tablet mengalami disintegrasi menjadi partikel-partikel yang lebih kecil ketika kontak dengan medium cair. Proses disintegrasi ini merupakan tahapan awal yang berperan penting dalam

pelepasan zat aktif sebelum terjadi proses pelarutan dan absorpsi di dalam tubuh.

Pengujian waktu hancur umumnya dilakukan menggunakan enam tablet yang dipilih secara acak sebagai sampel. Masing-masing tablet ditempatkan pada tabung yang terdapat dalam keranjang alat *disintegration tester*. Alat tersebut bekerja dengan menggerakkan keranjang secara vertikal naik dan turun dalam medium cair pada kecepatan yang telah ditentukan. Medium yang digunakan umumnya berupa air dengan suhu terkontrol sebesar $37 \pm 2^\circ\text{C}$ untuk mensimulasikan kondisi fisiologis tubuh manusia.

Selama proses pengujian, cairan akan menembus struktur tablet sehingga menyebabkan tablet mengembang, melemah, dan akhirnya terdisintegrasi menjadi fragmen-fragmen yang lebih kecil. Pada akhir pengujian, seluruh tablet diamati untuk memastikan bahwa proses penghancuran berlangsung sempurna tanpa adanya inti tablet yang masih tersisa. Waktu yang dibutuhkan hingga tablet hancur sepenuhnya dicatat sebagai nilai waktu hancur.

Hasil pengujian waktu hancur dapat dipengaruhi oleh berbagai faktor, seperti jenis dan konsentrasi bahan penghancur (*disintegrant*), tingkat kekerasan tablet, serta komposisi eksipien yang digunakan dalam formulasi. Tablet dengan tingkat kekerasan yang tinggi atau kandungan bahan pengikat yang besar umumnya memerlukan waktu lebih lama untuk hancur. Sebaliknya, penggunaan bahan penghancur yang efektif dapat mempercepat proses disintegrasi sehingga pelepasan zat aktif berlangsung lebih cepat.

Pengujian waktu hancur memiliki peranan penting dalam menjamin mutu dan kinerja sediaan tablet. Tablet yang

mampu hancur dalam rentang waktu yang sesuai akan mempermudah pelepasan zat aktif sehingga efek terapeutik dapat tercapai secara optimal. Oleh karena itu, pengendalian waktu hancur menjadi salah satu aspek penting dalam evaluasi kualitas tablet, sebagaimana dijelaskan dalam berbagai literatur farmasi, termasuk oleh Goeswin Agoes dalam *Pengembangan Sediaan Farmasi* (1997). (Banne, 2013).

BAB IX

TEKNOLOGI TABLET MODREN

9.1 Tablet Lepas Terkontrol

Tablet pelepasan terkontrol adalah bentuk sediaan padat yang dirancang untuk mengeluarkan zat aktif secara bertahap selama waktu tertentu. Sistem ini bertujuan untuk menjaga kadar obat dalam aliran darah pada rentang terapeutik ideal, sehingga hasil pengobatan dapat bertahan lebih lama dan frekuensi pemberian obat bisa diminimalkan. Keberhasilan dalam menciptakan tablet pelepasan terkontrol dipengaruhi oleh sejumlah faktor, salah satunya adalah ukuran partikel dari bahan aktif atau eksipien yang digunakan. Ukuran partikel memiliki peranan penting dalam menentukan luas permukaan kontak antara zat aktif dan medium disolusi. Luas permukaan ini akan mempengaruhi kecepatan pelarutan serta proses difusi obat dari matriks tablet menuju lingkungan sekitar. Semakin besar luas permukaan partikel, semakin cepat pelarutan yang dapat terjadi, sehingga karakteristik pelepasan obat pun akan berubah. Dalam formulasi tablet pelepasan terkontrol, distribusi ukuran partikel biasanya diatur agar relatif konsisten dan berada dalam rentang tertentu untuk mencapai profil pelepasan obat yang stabil. Partikel yang berukuran sangat kecil memiliki luas permukaan yang lebih besar, sehingga berpotensi meningkatkan laju pelepasan obat secara signifikan. Kondisi ini dapat mengakibatkan pelepasan

obat yang terlalu cepat (dose dumping), yang pada gilirannya dapat mengurangi efektivitas sistem pelepasan terkontrol. Sebaliknya, partikel yang memiliki ukuran terlalu besar dapat menghambat secara berlebihan proses pelarutan dan berpotensi menyebabkan kadar obat yang terlepas tidak mencapai konsentrasi terapeutik yang diinginkan. Oleh karena itu, pemilihan ukuran partikel yang tepat menjadi hal krusial dalam pengembangan tablet dengan sistem pelepasan yang terkontrol. Secara umum, ukuran partikel yang digunakan berkisar antara 10–200 μm , meskipun rentang ini dapat bervariasi tergantung pada sifat fisikokimia dari zat aktif, jenis eksipien, dan mekanisme pelepasan obat yang diterapkan dalam sistem pengantaran obat (Aulton & Taylor, 2018).

Selain memberikan dampak pada laju pelarutan, ukuran partikel juga memiliki peran penting dalam pembentukan struktur matriks pada formulasi tablet dengan pelepasan terkontrol, baik menggunakan matriks hidrofilik maupun hidrofobik. Partikel yang lebih kecil biasanya menciptakan susunan matriks yang lebih padat dan merata, sehingga memperlambat penetrasi media ke dalam tablet serta proses difusi obat. Di sisi lain, penggunaan partikel yang lebih besar cenderung membentuk matriks dengan porositas yang lebih tinggi, yang memudahkan media masuk ke dalam sistem dan mempercepat pelepasan zat aktif dari sediaan. Dengan demikian, pengendalian ukuran partikel menjadi salah satu aspek kritis dalam mengevaluasi karakteristik matriks dan menentukan profil pelepasan obat yang diharapkan. (Lachman *et al.*, 2013).

Oleh karena itu, pengelolaan distribusi ukuran partikel menjadi factor yang sangat krusial dalam pembuatan tablet dengan pelepasan yang terkontrol, tidak hanya dengan mempertimbangkan ukuran rata-rata partikel. Keceragaman dalam distribusi ukuran partikel memainkan peran penting dalam menciptakan karakteristik pelepasan obat yang stabil dan dapat diprediksi. Dalam sistem tablet dengan pelepasan terkontrol yang menggunakan polimer hidrofilik seperti HPMC, ukuran partikel berpengaruh pada proses hidrasi dan pembentukan lapisan gel dipermukaan tablet. Partikel berukuran kecil biasanya mempercepat penyerapan cairan dan menghasilkan lapisan gel yang lebih merata, sehingga pelepasan zat aktif dapat dilakukan dengan lebih terkontrol. Di sisi lain, partikel yang memiliki ukuran terlalu besar dapat menyebabkan lapisan gel yang kurang seragam, sehingga meningkatkan kemungkinan adanya variasi dalam profil pelepasan obat. Pada sistem penghantaran obat yang berbasis reservoir atau pelapis, ukuran partikel inti juga sangat penting karena dapat berpengaruh pada keseragaman, ketebalan, dan integritas lapisan pelapis. Perbedaan ukuran partikel yang terlalu besar dapat mengakibatkan inkonsistensi lapisan pelapis, yang sekaligus dapat berdampak pada laju pelepasan obat dari produk tersebut. Pengendalian ukuran partikel umumnya dilakukan melalui berbagai metode manufaktur, termasuk granulasi basah, granulasi kering, serta pengayakan. Selain itu, teknik pengecilan ukuran partikel seperti milling dan micronization sering digunakan untuk mencapai ukuran partikel yang sesuai dengan kebutuhan dalam formulasi. Meski begitu, semua proses tersebut harus dipantau secara ketat karena dapat mempengaruhi sifat fisikokimia dari bahan obat,

termasuk stabilitas, tingkat kristalinitas, serta kecenderungan untuk mengagregasi, yang pada akhirnya dapat berpengaruh pada kualitas dan kinerja produk (Rowe *et al*,2009).

Dengan demikian, ukuran partikel adalah parameter penting dalam pembuatan tablet yang melepaskan obat secara terkontrol karena berpengaruh pada laju larut, difusi, pembentukan matriks, dan konsistensi pelepasan obat. Penyesuaian ukuran partikel yang tepat akan menghasilkan profil pelepasan obat yang ideal, meningkatkan efektivitas terapi, dan mengurangi efek samping akibat fluktuasi kadar obat dalam darah. (Sinko *et al* ,2011).

9.2 Tablet Salut

Tablet yang dilapisi (tablet salut) adalah bentuk sediaan tablet yang ditutupi oleh bahan penyalut tertentu dengan tujuan untuk melindungi bahan aktif, menyamarkan rasa atau aroma yang tidak diinginkan, menambah stabilitas, dan mengatur pelepasan obat. Dalam pembuatan tablet salut, ukuran partikel dari inti tablet maupun bahan pelapis memiliki peranan yang vital karena berpengaruh terhadap kualitas lapisan, keseragaman proses pelapisan, serta karakteristik pelepasan obat. Ukuran partikel inti tablet biasanya berkisar antara 50–500 μm sebelum kompresi, tergantung pada teknik granulasi yang digunakan. Partikel yang lebih halus cenderung menciptakan permukaan tablet yang lebih rata dan padat, sehingga proses pelapisan dapat berlangsung dengan lebih baik karena bahan pelapis dapat terdistribusi dan melekat secara merata pada permukaan tablet. Di sisi lain, ukuran partikel yang terlalu besar dapat

menghasilkan permukaan inti tablet yang lebih kasar dan berpori, sehingga lapisan pelapis yang terbentuk menjadi kurang seragam dan meningkatkan risiko terjadinya cacat fisik seperti picking atau peeling. Selain itu, ukuran partikel dari bahan pelapis (material coating), terutama dalam proses film coating, juga sangat penting. Bahan pelapis seperti polimer (seperti HPMC), pigmen, dan plastisizer biasanya didispersikan dalam bentuk larutan atau suspensi. Pada sistem suspensi, ukuran partikel padatan umumnya dikontrol dalam kisaran 1–50 μm untuk memastikan distribusi yang merata dan mencegah sedimentasi selama proses penyemprotan. Partikel yang terlalu besar dapat menyebabkan permukaan tablet menjadi kasar dan tidak estetik, serta meningkatkan risiko terbentuknya cacat lapisan. (Felton & Porter, 2013).

Dalam metode pelapisan gula pada tablet, dimensi partikel memiliki peran penting pada fase subcoating dan pemulusan. Serbuk dengan partikel berukuran besar dapat menyebabkan permukaan yang tidak merata, sementara partikel kecil menciptakan lapisan yang lebih halus dan berkilau. Oleh sebab itu, penting untuk menjaga distribusi ukuran partikel guna mencapai kualitas pelapisan yang terbaik. (Lachman *et al.*, 2013).

Dimensi partikel juga memengaruhi karakteristik adhesi dan kohesi pada lapisan pelapis. Partikel kecil memiliki luas permukaan yang lebih besar, sehingga meningkatkan gaya adhesi antara lapisan pelapis dan inti tablet. Ini sangat penting untuk mempertahankan keutuhan lapisan, terutama untuk mencegah retak atau pengelupasan selama penyimpanan dan distribusi. Namun, partikel yang

sangat halus dapat meningkatkan viskositas dari suspensi pelapis, yang dapat menyulitkan proses penyemprotan pada saat pelapisan. Lebih dari itu, ukuran partikel memiliki dampak signifikan terhadap profil pelepasan obat, terutama pada tablet yang memiliki pelapis fungsional seperti enteric coating ataupun sustained release coating. Lapisan yang terbentuk dari partikel berukuran kecil umumnya lebih rapat serta memiliki porositas rendah, sehingga dapat memperlambat penetrasi zat cair dan menghalangi pelepasan zat aktif. Sebaliknya, penggunaan partikel lebih besar cenderung menghasilkan lapisan dengan porositas tinggi, yang memungkinkan penetrasi cairan lebih cepat dan mempercepat pelepasan obat dari formulasi zat aktif. (Rowe *et al*, 2009).

Pengaturan ukuran partikel dalam tablet pelapis biasanya dilakukan dengan proses penggilingan, penyaringan, dan homogenisasi suspensi. Teknologi seperti pelapisan semprotan memerlukan pengawasan yang ketat terhadap ukuran partikel agar lapisan dapat terdistribusi dengan baik. Oleh karena itu, ukuran partikel menjadi faktor penting yang harus diawasi secara saksama dalam proses pembuatan tablet berlapis untuk memastikan kualitas fisik, stabilitas, dan efektivitas produk. . (Sinko *et al*, 2011).

9. 3 Sugar Coating

Metode salut gula melibatkan penggunaan larutan gula, biasanya sukrosa, untuk menciptakan lapisan yang tebal, halus, dan berkilau di permukaan tablet inti. Proses ini bertujuan untuk memperbaiki tampilan sediaan, menutupi rasa dan aroma yang tidak diinginkan, serta melindungi

bahan aktif dari pengaruh luar. Dalam metode salut gula, ukuran partikel sangat berpengaruh terhadap berbagai elemen, baik itu inti tablet, bahan lapisan, maupun tambahan eksipien seperti bahan pengisi dan pewarna. Ukuran partikel ini akan berdampak pada keberhasilan masing-masing fase penyalutan, termasuk pembuatan lapisan, konsistensi coating, dan kualitas akhir dari produk yang dihasilkan. (Lachman *et al.*, 2013)

Pada tahap awal sugar coating, yaitu proses sealing dan subcoating, sering digunakan bahan pengisi seperti kalsium karbonat atau talk dengan ukuran partikel tertentu untuk membantu membentuk lapisan dasar yang stabil dan mendukung proses pelapisan selanjutnya. (. Aulton *et al.*, 2018).

Umumnya, dimensi partikel dari bahan ini diatur dalam rentang 10–100 μm . Partikel yang lebih kecil berkontribusi pada pembentukan lapisan dasar yang lebih halus dan padat, sedangkan partikel yang berukuran besar bisa menyebabkan ketidakrataan pada permukaan dan meningkatkan jumlah lapisan yang diperlukan untuk mencapai tingkat kehalusan yang diinginkan. (Felton *et al.*, 2013).

Pada tahap penghalusan dan penyelesaian, ukuran partikel menjadi semakin penting karena berhubungan langsung dengan aspek visual produk. Larutan gula yang dipakai umumnya mengandung partikel yang terlarut atau tersuspensi dengan ukuran sangat kecil (mikronisasi), sehingga dapat mengisi celah-celah kecil pada permukaan tablet. Distribusi ukuran partikel yang merata akan menghasilkan lapisan yang lebih seragam, mengkilap, dan

tidak cacat. Apabila terdapat partikel besar dalam sistem, hal ini dapat menyebabkan terbentuknya permukaan yang kasar dan tidak rata. Selain itu, dimensi partikel juga berdampak pada viskositas larutan coating. Partikel yang sangat halus akan memperluas total area permukaan sehingga meningkatkan interaksi antar partikel dan viskositas dari sistem. Viskositas yang terlalu tinggi mampu menghambat proses aplikasi dan memperpanjang durasi pengeringan. Sebaliknya, jika partikel terlalu besar atau sedikit, larutan menjadi terlalu encer sehingga sulit untuk membentuk lapisan yang cukup tebal dan stabil. (. Rowe *et al*, 2009).

Ukuran partikel juga memainkan peran dalam pembentukan porositas dari lapisan gula yang disalut. Lapisan yang berasal dari partikel kecil cenderung lebih padat dan memiliki porositas yang rendah, sehingga lebih efektif dalam melindungi inti tablet dari kelembapan dan oksigen. Sebaliknya, partikel yang lebih besar dapat menghasilkan lapisan yang lebih berpori, yang berpotensi memengaruhi stabilitas dan laju disolusi obat. Pengendalian ukuran partikel dalam pelapisan gula dilakukan melalui proses penyaringan, penggilingan, dan kontrol formulasi larutan gula. Selain itu, homogenisasi yang efektif diperlukan untuk memastikan bahwa distribusi partikel tetap konsisten sepanjang proses penyalutan. Dengan pengaturan ukuran partikel yang optimal, teknik penyalutan gula dapat menghasilkan tablet yang tampak menarik, memiliki lapisan yang stabil, serta memberikan performa pelepasan obat yang sesuai dengan tujuan formulasi. (Sinko *et al* 2011).

9. 4 Film Coating

Film coating adalah teknik untuk menyalut tablet dengan menggunakan lapisan tipis berbasis polimer yang diterapkan dalam bentuk larutan atau suspensi, lalu dikeringkan untuk membentuk film yang seragam di permukaan tablet. Berbeda dengan penyalutan gula, film coating menciptakan lapisan yang jauh lebih tipis (sekitar 20–100 μm), sehingga pengendalian ukuran partikel menjadi sangat penting karena berdampak langsung pada kualitas, kekuatan, dan fungsi dari lapisan yang dihasilkan. (. Aulton *et al* 2018).

Sebelum proses coating, ukuran partikel inti tablet umumnya berkisar antara 50–300 μm (berdasarkan ukuran granula yang digunakan sebelumnya). Distribusi ukuran partikel yang sempit sangat diinginkan untuk menghasilkan permukaan tablet yang halus dan konsisten. Permukaan inti yang halus mempermudah pembentukan film yang merata dan mengurangi kemungkinan cacat seperti kulit jeruk, kekasaran, atau retakan pada film. Jika partikel terlalu kasar, permukaan inti akan menjadi berpori dan tidak rata, sehingga lapisan film tidak dapat terbentuk secara merata. Dalam sistem film coating, bahan penyalut umumnya terdiri dari polimer (seperti HPMC, PVA, atau akrilat), plastisizer, dan pigmen yang terdispersi dalam pelarut. Untuk sistem suspensi (coating berbasis air), ukuran partikel padatan seperti pigmen dan opasifier biasanya dikendalikan dalam kisaran 1–20 μm . Ukuran partikel kecil ini sangat penting untuk memastikan bahwa partikel dapat terdispersi dengan baik dan tidak menyumbat nozzle saat proses penyemprotan. (Felton *et al* 2013).

Selain itu, partikel yang lebih kecil akan membentuk permukaan film yang lebih halus dan menarik secara visual. Dimensi partikel memiliki dampak signifikan terhadap mekanisme pembentukan film. Partikel yang halus akan lebih mudah bergabung selama proses pengeringan, menciptakan lapisan yang terintegrasi dan tahan lama. Sebaliknya, jika dimensi partikel terlalu besar, proses penggabungan menjadi kurang efektif, menghasilkan film yang lemah, berpori, dan rentan terhadap keretakan. Ini sangat krusial, terutama pada film pelapis fungsional seperti pelapis enterik atau pelapis pelepasan terkontrol, di mana kekuatan lapisan mempengaruhi profil pelepasan obat. Selain itu, ukuran partikel memengaruhi kekentalan suspensi pelapisan. Partikel yang sangat kecil meningkatkan luas permukaan secara keseluruhan, sehingga memperkuat interaksi antara partikel dan mempengaruhi kekentalan sistem. Kekentalan yang berlebihan dapat mengganggu proses pengatomisasian pada saat penyemprotan, menghasilkan tetesan yang tidak merata dan menyebabkan lapisan yang tidak teratur. Oleh karena itu, penting untuk menemukan keseimbangan antara ukuran partikel dan kekentalan demi memastikan proses pelapisan berjalan dengan baik. (Rowe *et al.* , 2009).

Dimensi partikel juga berpengaruh pada tingkat porositas film yang terbentuk. Film yang dihasilkan dari partikel kecil cenderung lebih padat dan memiliki permeabilitas yang rendah terhadap air dan gas, sehingga ideal untuk perlindungan atau pelepasan yang tertunda. Sebaliknya, partikel dengan ukuran lebih besar dapat menghasilkan film yang lebih porous, memungkinkan penetrasi cairan lebih cepat, yang mempercepat proses pelepasan obat. Pengaturan ukuran partikel dalam pelapisan

film sering dilakukan melalui proses penggilingan, homogenisasi, dan penggunaan surfaktan untuk menjaga stabilitas dispersinya. (Lachman *et al.* , 2013).

Selain itu, teknik seperti pencampuran berkecepatan tinggi dan penggunaan nozzle yang tepat juga berkontribusi untuk memastikan distribusi partikel tetap konsisten selama proses aplikasi. Dengan demikian, dimensi partikel menjadi elemen penting dalam pelapisan film karena berpengaruh pada kualitas tampilan, ketahanan mekanis, porositas, dan fungsi lapisan. Pengaturan dimensi partikel yang tepat dalam formulasi sangat diperlukan. (Sinko *et al.* , 2011).

9. 5 Enteric Coating

Pelapisan enterik adalah metode untuk melapisi tablet atau kapsul menggunakan polimer khusus yang tidak dapat larut dalam lingkungan asam lambung (pH rendah), namun larut pada pH yang lebih tinggi di usus. Tujuan utama sistem ini adalah melindungi bahan aktif dari kerusakan di lambung atau menghindari iritasi lambung, sekaligus memastikan obat dilepaskan di tempat yang diinginkan. Dalam formula pelapisan enterik, ukuran partikel menjadi faktor yang sangat penting, karena memengaruhi pembentukan lapisan, integritas film, serta kinerja pelepasan obat. (Aulton & Taylor, 2018).

Pada bahan pelapis enterik, polimer seperti selulosa asetat ftalat (CAP), hidroksipropil metilselulosa ftalat (HPMCP), atau kopolimer metakrilat umumnya dipakai dalam bentuk larutan atau dispersi. Dalam sistem dispersi (pelapisan berbasis air), ukuran partikel polimer biasanya

dibatasi dalam rentang 1–10 μm . Ukuran partikel yang kecil ini memungkinkan polimer untuk bersatu (koalesensi) selama pengeringan, menghasilkan lapisan yang padat, seragam, dan tanpa pori. Jika ukuran partikel terlalu besar, proses pembentukan lapisan akan terganggu, sehingga lapisan menjadi berpori dan berisiko menyebabkan fungsi enterik gagal (produksi obat terlalu awal di lambung). Ukuran partikel juga memengaruhi viskositas dari sistem pelapis. Partikel yang lebih kecil akan meningkatkan total luas permukaan, sehingga memperkuat interaksi antar partikel dan viskositas larutan atau suspensi pelapisan. Viskositas yang terlalu tinggi bisa mengganggu proses atomisasi saat penyemprotan, sehingga menghasilkan distribusi droplet yang tidak merata dan lapisan yang tidak konsisten. Oleh karena itu, penting untuk menemukan keseimbangan yang tepat antara ukuran partikel dan viskositas untuk mencapai lapisan yang ideal. (Felton *et al* 2013).

Lebih lanjut, ukuran partikel juga berpengaruh pada porositas dan permeabilitas lapisan enterik. Partikel yang lebih kecil cenderung membentuk film yang lebih padat dengan tingkat porositas rendah, sehingga dapat menahan masuknya cairan lambung dan menjaga stabilitas obat. Di sisi lain, partikel yang lebih besar dapat menghasilkan film yang lebih berpori, yang memungkinkan cairan asam mendiffusi ke dalam inti tablet dan berpotensi membuat obat terdegradasi sebelum mencapai usus. (Lachman *et al.* , 2013).

Dalam konteks pembebasan obat, dimensi partikel berpengaruh pada laju pelarutan lapisan enterik pada pH di dalam usus. Lapisan yang terbentuk dari partikel-partikel

kecil dan seragam akan larut secara merata pada pH yang diinginkan (biasanya di atas pH 5,5–6,5), sehingga memberikan pelepasan obat yang dapat diprediksi. Ketika distribusi ukuran partikel tidak teratur, pelarutan lapisan mungkin berlangsung secara tidak konsisten, yang dapat mengakibatkan variasi dalam pola pelepasan obat. (Rowe *et al.*, 2009)

Pengaturan ukuran partikel dalam pelapisan enterik dilakukan melalui berbagai metode seperti penggilingan, homogenisasi, dan penggunaan surfaktan untuk memastikan stabilitas dispersi. Proses penyemprotan juga perlu dioptimalkan untuk menjamin bahwa partikel tetap terdistribusi secara seimbang selama penerapan. Dengan demikian, ukuran partikel tetap merupakan factor penting dalam sistem pelapisan enterik karena mempengaruhi kualitas lapisan, kekuatan mekanik, porositas, serta keberhasilan fungsi pelepasan yang tertunda. Penyesuaian ukuran partikel yang tepat dalam formulasi sangat diperlukan untuk menghasilkan lapisan enterik yang stabil di lambung, sementara juga mampu larut dengan cepat dan konsisten di usus, yang pada gilirannya meningkatkan efektivitas terapi. (Sinko *et al.*, 2011).

9. 6 Tablet Sublingual dan Bukal

Tablet sublingual dan bukal adalah bentuk sediaan padat yang dirancang untuk diserap melalui membran mukosa di area mulut, baik di bawah lidah (sublingual) maupun di antara gusi dan pipi (bukal). Berbeda dari tablet oral tradisional, sediaan ini memerlukan proses disintegrasi yang cepat (terutama pada sublingual) atau pelepasan yang

terkontrol di area lokal (pada bukal), sehingga ukuran partikel menjadi faktor yang sangat penting dalam menentukan kecepatan pelarutan, penyerapan, dan kenyamanan saat digunakan. Ukuran partikel bahan aktif dalam tablet sublingual umumnya dibuat dengan dimensi yang cukup kecil, biasanya dalam kisaran 10–100 μm . Partikel yang lebih kecil meningkatkan luas permukaan, sehingga mempercepat pelarutan obat dalam saliva yang jumlahnya terbatas. Hal ini amat penting karena wilayah sublingual memiliki volume cairan yang relatif kecil dibandingkan dengan saluran pencernaan, sehingga obat perlu larut dengan cepat agar dapat segera diserap melalui mukosa. Apabila ukuran partikel terlalu besar, proses pelarutan akan berlangsung lambat dan bisa menurunkan efektivitas pengobatan, terutama untuk obat yang digunakan dalam situasi darurat seperti angina pectoris. (Aulton *et al* ,2018).

Tablet bukal biasanya dirancang untuk melekat pada mukosa dan melepaskan obat secara perlahan. Oleh karena itu, ukuran partikel bahan aktif umumnya berada dalam rentang 20–150 μm , dengan distribusi yang seragam. Partikel yang terlalu kecil dapat menyebabkan pelepasan obat terlalu cepat, sedangkan partikel yang terlalu besar dapat memperlambat difusi obat melalui matriks dan mukosa. Selain bahan aktif, ukuran partikel eksipien seperti pengisi (laktosa, manitol) dan bahan pengikat juga sangat berpengaruh. Pada tablet sublingual, eksipien biasanya dipilih dalam ukuran partikel halus ($<100 \mu\text{m}$) untuk menghasilkan tablet yang cepat hancur (fast disintegrating). Partikel yang lebih halus juga membantu menghasilkan tekstur yang lebih nyaman di mulut dan mengurangi sensasi

berpasir (gritty feeling). Sebaliknya, pada tablet bukal, ukuran partikel eksipien dapat sedikit lebih besar untuk mendukung struktur matriks yang lebih stabil dan pelepasan obat yang bertahap. (Allen *et al*, 2013).

Ukuran partikel juga memengaruhi sifat mekanik tablet, seperti kekerasan dan porositas. Partikel yang lebih kecil cenderung menghasilkan tablet yang lebih kompak dengan porositas rendah, namun tetap dapat dirancang agar cepat hancur dengan penambahan disintegran. Pada tablet bukal, kombinasi ukuran partikel digunakan untuk menciptakan keseimbangan antara adhesi mukosa dan pelepasan obat. Polimer mukoadhesif seperti karbopol atau hidroksipropil metilselulosa biasanya digunakan dalam ukuran partikel halus untuk meningkatkan kontak dengan mukosa. (Lachman *et al.*, 2013)

Distribusi ukuran partikel (particle size distribution) juga harus diperhatikan. Distribusi yang sempit akan menghasilkan pencampuran yang homogen dan konsistensi dosis yang baik. Jika distribusi terlalu lebar, dapat terjadi segregasi selama proses pencampuran, yang menyebabkan variasi kandungan obat dalam tablet. Hal ini sangat kritis pada sediaan sublingual yang memerlukan dosis presisi tinggi. (owe *et al.*, 2009)

Pengendalian ukuran partikel dilakukan melalui proses milling, micronization, dan pengayakan. Selain itu, teknik seperti direct compression sering digunakan pada tablet sublingual untuk mempertahankan ukuran partikel yang kecil dan mencegah aglomerasi. Pada tablet bukal, granulasi dapat digunakan untuk mengatur ukuran partikel dan meningkatkan sifat alir serta kompresibilitas.

Secara keseluruhan, ukuran partikel pada tablet sublingual dan bukal merupakan faktor kunci yang memengaruhi kecepatan disolusi, efisiensi absorpsi melalui mukosa, kenyamanan penggunaan, serta stabilitas sediaan. Pengaturan ukuran partikel yang tepat akan memastikan bahwa obat dapat bekerja secara cepat (pada sublingual) atau secara terkontrol (pada bukal), sesuai dengan tujuan terapi yang diinginkan. (Sinko, 2011).

BAB X

REGULASI DAN GMP

10.1 Pengertian GMP (Good manufacturing practice)

Penerapan Good Manufacturing Practice (GMP) pada Kelompok Usaha Bersama (KUB) Wida Mantolo bertujuan untuk meningkatkan kualitas produk serta daya saing industri kecil melalui penerapan standar produksi pangan yang baik. Kegiatan ini dilakukan melalui metode transfer teknologi berupa pelatihan yang berfokus pada pemahaman sistem produksi yang higienis dan terstandar. GMP sendiri merupakan bagian dari sistem manajemen mutu yang berfungsi menjamin keamanan dan kualitas produk pangan agar layak dikonsumsi serta memenuhi kebutuhan pasar¹. Dengan adanya pelatihan ini, pelaku usaha diharapkan mampu memahami pentingnya proses produksi yang sesuai standar.

Kondisi awal KUB Wida Mantolo menunjukkan masih rendahnya penerapan standar produksi, terutama dalam aspek sanitasi, higiene, dan konsistensi mutu produk. Proses produksi yang masih sederhana serta keterbatasan sarana menyebabkan produk yang dihasilkan kurang mampu bersaing di pasar. Hal ini sejalan dengan temuan bahwa industri kecil umumnya menghadapi kendala teknologi tradisional dan kurangnya perhatian terhadap kebersihan, yang berdampak pada kualitas dan daya tahan produk. Oleh

karena itu, penerapan GMP menjadi solusi penting untuk meningkatkan kualitas produksi secara menyeluruh.

Metode pelaksanaan kegiatan ini meliputi tiga tahap utama, yaitu persiapan, pelaksanaan, dan monitoring. Pada tahap persiapan dilakukan survei, wawancara, dan observasi untuk mengetahui kondisi awal produksi. Tahap pelaksanaan berupa pelatihan dan praktik langsung penerapan GMP, termasuk penggunaan formulir penilaian berdasarkan standar BPOM. Selanjutnya, tahap monitoring dilakukan untuk mengevaluasi sejauh mana penerapan GMP memberikan dampak terhadap perbaikan proses produksi. Pendekatan ini bertujuan agar peserta tidak hanya memahami teori, tetapi juga mampu mengimplementasikannya secara langsung.

Hasil penelitian menunjukkan adanya peningkatan pemahaman dan kemampuan peserta dalam menerapkan GMP, meskipun masih dalam kategori “cukup”. Nilai penerapan GMP meningkat dari 49,93 menjadi 52,9 setelah pelatihan. Peningkatan paling signifikan terjadi pada aspek higiene perorangan, yang sangat penting dalam mencegah kontaminasi pangan dan penyebaran penyakit melalui makanan⁴. Selain itu, terdapat perbaikan pada aspek peralatan dan pengendalian hama, meskipun masih memerlukan peningkatan lebih lanjut terutama dalam hal investasi sarana produksi.

Secara keseluruhan, penerapan GMP di KUB Wida Mantolo menunjukkan hasil positif namun belum optimal. Beberapa kendala seperti keterbatasan fasilitas, akses air bersih, dan biaya investasi masih menjadi hambatan dalam penerapan GMP secara maksimal. Oleh karena itu, diperlukan

pendampingan berkelanjutan serta perbaikan bertahap agar standar GMP dapat diterapkan secara konsisten. Hal ini penting untuk memastikan produk yang dihasilkan memenuhi standar keamanan pangan dan mampu bersaing di pasar yang lebih luas (Organization, 2022b)

10. 2 Standar produksi tablet

Tablet adalah sediaan padat yang dibuat dengan cara ditekan atau dicetak, mengandung bahan aktif dan beberapa bahan tambahan. Metode kempa lebih umum digunakan dibandingkan metode cetak. Metode kempa melibatkan serbuk bubuk di bawah tekanan tinggi dengan mesin tablet yang menggunakan cetakan yang disebut punch and die. Tablet dapat diproduksi dalam berbagai ukuran, berat, bentuk dan logo di permukaan sesuai dengan desain perforasi dan pencetakan (Nanda *et al.* , 2020) .

Selain metode kempa, pembuatan tablet juga dapat dilakukan dengan metode kempa langsung, granulasi kering, granulasi leleh cepat, granulasi basah, dan granulasi busa. Selain itu, metode pengeringan semprot dan pengeringan beku juga telah dijelaskan dalam literatur. Walaupun sama-sama merupakan metode pengeringan, namun kedua metode ini juga digunakan untuk membuat tablet bila bahan aktifnya berada dalam larutan dan harus dikeringkan terlebih dahulu. Di antara lima metode pembuatan tablet, yang paling umum adalah kempa langsung, granulasi basah, dan granulasi kering. Proses granulasi mengubah partikel material menjadi butiran yang lebih kuat, lebih besar, dan memiliki sifat aliran dan pemadatan yang lebih baik dan seragam. Granulasi basah merupakan metode granulasi yang paling banyak digunakan

dalam industri farmasi. Dalam proses ini, cairan (dengan atau tanpa bahan pengikat) ditambahkan ke dalam bubuk untuk membentuk butiran dan meningkatkan sifat bubuk. Dalam industri farmasi, terjadi pembasahan antara bahan pengikat cair dan komponen serbuk sehingga menghasilkan butiran yang kuat dengan distribusi ukuran yang kecil. (Agrawal & Naveen, 2011).

Prinsip granulasi basah adalah serbuk dibasahi dengan pasta pengikat dan diayak melalui ayakan dengan ukuran mesh tertentu hingga diperoleh ukuran granul yang diinginkan. Langkah ini yang membedakan granulasi basah dengan metode lainnya yaitu penggilingan basah, penggilingan basah, dan pengeringan. Butiran dibuat dengan mengikat bubuk bersama-sama menggunakan perekat, bukan kompresi. Proses ini memerlukan penambahan larutan pengikat atau suspensi ke dalam campuran bubuk. Pelarut yang ditambahkan harus sedemikian rupa sehingga massa yang dihasilkan lembab dan tidak pucat. Selanjutnya dilakukan proses pengeringan untuk menurunkan kelembaban optimum. Selama proses pengeringan, perlu dilakukan pengadukan sesekali agar butiran tidak menempel pada wadah pengering. Berdasarkan pembahasan di atas, maka dilakukan penelitian untuk memahami proses granulasibasah pada pembuatan tablet. Penelitian ini dilakukan menggunakan metode studi literature yang melibatkan pengumpulan data dari berbagai sumber pustaka yang relevan terkait dengan pembuatan tablet menggunakan metode granulasi basah. Dalam peninjauan artikel dilakukan dengan mengumpulkan, menelaah, dan menganalisis artikel-artikel yang relevan, yang diterbitkan dalam rentang waktu 2015 hingga 2023. Pencarian artikel dilakukan menggunakan

basis data akademik, sumber-sumber literatur diperoleh melalui Google Scholar dengan menggunakan kata kunci seperti “Tablet” “Granulasi basah”. jumlah yang sesuai, sehingga menghasilkan massa basah yang dapat digranulasi. Granulasi basah digunakan untuk bahan aktif yang mampu menahan kelembaban dan panas. Pada penelitian (N. Siregar, 2020)

Dengan menggunakan metode granulasi basah, fase internal (ekstrak daun salam kering, pati, gelatin dan laktosa sebagai bahan aktif) dicampur selama 15 menit dengan kecepatan 90 rpm menggunakan mixer berbentuk V VM-05 Industrial. Selanjutnya tambahkan gelatin sebagai bahan pengikat dan saring dengan saringan no. 14. Selanjutnya dilakukan evaluasi granulasi basah meliputi uji kemampuan alir dan kompresibilitas. Setelah evaluasi selesai, butiran dan fasa luar (magnesium stearat dan talk) dicampur selama 15 menit dengan kecepatan 90 rpm hingga homogen. Pada saat mencetak tablet ekstrak daun salam, berat tablet adalah 200 mg dan kandungan ekstrak daun salam pertablet adalah 100 mg. Selanjutnya dilakukan evaluasi pembuatan tablet seperti keseragaman bobot, kekerasan, dan kerapuhan. Pada penelitian (Rudiyanto, 2016).

Dengan menggunakan metode granulasi basah, masukkan laktosa ke dalam mortar, kemudian tambahkan ekstrak daun katuk, Aerosil 5% sebagai bahan penggiling, Avicel PH 101 sebagai bahan pengisi ke dalam mortar, giling hingga homogen, dan sebagai bahan pengikat. Campurkan obat dalam porsi sambil digiling hingga terbentuk massa yang homogen. Butiran dikeringkan dalam oven pada suhu 40°C, ditambahkan asam mg stearat dan dilewatkan melalui

saringan 14 mesh. Tabletnya berbentuk bulat dan berat tiap tabletnya 600 mg. Metode sokslasi digunakan dalam pembuatan tablet sehingga diperoleh konsentrasi polivinilpirolidon sebagai pengikat yang berbeda, yaitu 3%, 5%, dan 9%, dengan berat tablet 200 mg per tablet. Formulasi ketiga berkinerja baik dan memenuhi persyaratan. Pengujian yang dilakukan meliputi pengujian sifat granul seperti pengujian sifat aliran, pengujian sudut istirahat, dan pengujian kompresibilitas. Sifat fisik, waktu hancur, dan kerapuhan tablet juga diuji. Uji kerentanan ini memerlukan penambahan bahan pengikat polivinilpirolidon (PVP) 5% yang sama pada setiap komponen untuk mencapai kinerja yang baik. Oleh karena itu, hal ini sesuai dengan penelitian sebelumnya yang menyatakan bahwa variasi polivinilpirolidon (PVP) K-30 pada konsentrasi 1% terbukti cukup memenuhi persyaratan pengujian sifat fisik granul dan tablet sebagai perbandingan. Oleh karena itu, kami menambahkan konsentrasi polivinilpirolidon (PVP) K-30 untuk melihat pengaruh variasi konsentrasi ketika digunakan sebagai bahan pengikat, dan penggunaan konsentrasi PVP yang bervariasi (3%, dan 9%) untuk penelitian lebih lanjut dilakukan terhadap tablet kunyah ekstrak daun kelor adalah amilum gayong, serta evaluasi dari penelitian ini menghasilkan tablet yang memenuhi persyarat dalam evaluasi granul serta evaluasi tablet, evaluasi ini terdiri dari tiga formula, yang mendekati sempurna adalah formula III dengan konsentrasi amilum sebesar 10%. Pada penelitian (Hawa, 2017) Berdasarkan hasil pengujian, sudut istirahat ketiga formulasi Ekstrak Butiran Ekstrak Bawang Putih Hitam Formula I adalah $28,15^\circ$ yang menunjukkan bahwa formulasi tersebut memenuhi persyaratan sudut istirahat

yang baik (Putra, 2019). Untuk hasil kerapuhan yang berkaitan dengan sifat fisik tablet disajikan Formula I (0,1%), Formula II (0,08%), dan Formula III (0,1%). Data tersebut menunjukkan bahwa pada uji kerapuhan penelitian ini persentase kerapuhan kurang dari 1% dan seluruh formulasi dinyatakan memenuhi persyaratan baik. Hal ini disebabkan kuatnya kekuatan rekat bahan pengikat dan pengisi yang digunakan. Selanjutnya hasil uji waktu hancur juga menunjukkan bahwa formulasi belum memenuhi persyaratan Formulasi I (22,34 menit). Hal ini karena waktu hancur juga berhubungan dengan kekerasan tablet. Semakin sulit suatu tablet dibuat maka waktu hancurnya akan semakin lama.

10. 3 Definisi dan Konsep QA

Quality Assurance (QA) merupakan bagian integral dari sistem manajemen mutu yang bertujuan untuk menjamin bahwa seluruh proses produksi dan pengendalian mutu dilakukan secara sistematis dan terdokumentasi agar produk akhir senantiasa memenuhi persyaratan mutu yang telah ditetapkan. Dalam konteks industri farmasi, termasuk industri obat hewan, QA bukan hanya fokus pada hasil akhir, tetapi mencakup seluruh siklus hidup produk mulai dari pengembangan, pengadaan bahan baku, proses produksi, pengemasan, penyimpanan, hingga distribusi. QA juga bertanggung jawab atas pengendalian dokumen, validasi, pelatihan, serta audit internal dan eksternal. CPOB 2024 menegaskan bahwa QA harus merancang dan menerapkan system mutu yang selaras dengan pedoman nasional dan internasional guna menjamin konsistensi

mutu produk dan kepatuhan terhadap peraturan (BPOM, 2024). Selain memastikan kepatuhan terhadap regulasi, QA juga berperan dalam mendorong budaya mutu (*quality culture*) di seluruh lini organisasi. Hal ini dilakukan dengan membangun kesadaran bersama bahwa mutu bukan hanya tanggung jawab departemen tertentu, melainkan merupakan tanggung jawab seluruh personel dalam organisasi. Pendekatan QA yang holistik ini mendorong keterlibatan aktif dari bagian produksi, QC, gudang, hingga pemasaran, untuk senantiasa beroperasi sesuai standar mutu yang ditetapkan. Dengan kata lain, QA menciptakan kerangka kerja dimana mutu dibangun sejak awal dan bukan hanya diuji di akhir proses. Pendekatan ini dikenal sebagai built-in quality dan menjadi prinsip utama dalam sistem mutu berbasis risiko sebagaimana diamanatkan dalam ICHQ10 tentang *Pharmaceutical Quality System* (Harmonisation, 2008)(PDA, 2014).

QA bersifat preventif dan sistematis, tidak hanya inspeksi hasil akhir berbeda dari pendekatan inspeksi. Tradisional yang hanya menitikberatkan Pada pengujian produk akhir, QA mengedepankan pendekatan preventif melalui pengendalian proses sejak tahap paling awal. Hal ini didasarkan pada prinsip bahwa mutu tidak dapat “dimasukkan” ke dalam produk melalui pengujian, melainkan harus dibangun secara konsisten melalui proses yang tervalidasi dan terdokumentasi. QA memastikan bahwa setiap penyimpangan yang terjadi selama proses ditangani secara sistematis melalui investigasi dan tindakan korektif serta pencegahan (CAPA), yang pada akhirnya mencegah terjadinya kesalahan berulang. Pendekatan ini sangat penting dalam industri farmasi karena mutu produk berkaitan

langsung dengan Kesehatan hewan dan potensi dampak terhadap manusia (EMA, 2022) PDA, 2014).

Pendekatan preventif QA juga tercerminal dalam penerapan Quality Risk Management (QRM) yang menjadi bagian tak terpisahkan dari sistem mutu modern. Melalui QRM, QA melakukan identifikasi, analisis, dan mitigasi risiko mutu pada setiap tahapan siklus hidup produk, mulai dari desain formulasi hingga distribusi. Misalnya, QA akan menilai risiko kontaminasi silang dalam fasilitas produksi multiguna, dan berdasarkan hasil penilaian tersebut, menetapkan tindakan pengendalian seperti validasi pembersihan (*cleaning validation*) dan penggunaan sistem HVAC yang sesuai. Pendekatan berbasis risiko ini tidak hanya meningkatkan efisiensi, tetapi juga memberikan justifikasi ilmiah terhadap keputusan mutu. Regulasi internasional seperti daya saing industri di pasar domestik maupun global (ICH, 2008; PDA, 2014).

Penyusunan dan Persetujuan Standard Operating Procedure (SOP). SOP adalah dokumen kunci dalam sistem mutu farmasi yang memuat instruksi tertulis untuk melaksanakan kegiatan secara konsisten. QA bertanggung jawab menyusun, meninjau, dan menyetujui seluruh SOP yang berkaitan dengan produksi, pengujian, sanitasi, dokumentasi, serta distribusi produk obat hewan. CPOB 2024 menekankan bahwa seluruh aktivitas kritis harus dijalankan sesuai SOP yang tervalidasi dan terkendali. Tanpa SOP yang memadai, penyimpangan lebih mungkin terjadi dan risiko terhadap mutu produk meningkat (BPOM, 2024) (Organization, 2022a).

Keberhasilan sistem mutu sangat bergantung pada implementasi SOP yang terdokumentasi dengan baik dan dipahami oleh seluruh personel terkait. Oleh karena itu, QA tidak hanya menyusun dan menyetujui SOP, tetapi juga bertanggung jawab atas pelatihannya, revisi berkala, dan jaminan bahwa hanya versi terbaru yang digunakan. Setiap perubahan pada SOP harus melewati proses kaji ulang risiko dan mendapatkan persetujuan QA untuk memastikan bahwa perubahan tersebut tidak berdampak negatif terhadap mutu produk. (BPOM, 2024)(Organization, 2022a).

QA mengelola sistem dokumentasi mutu yang mencakup dokumen perencanaan seperti Master Formula Record (MFR), instruksi produksi (*Batch Manufacturing Record/BMR*), laporan analisis, dan catatan pembersihan.

Semua dokumen ini harus terdokumentasi, dapat ditelusuri (*traceable*), dan disimpan sesuai waktu retensi. Sistem dokumentasi ini menjadi bukti bahwa produk diproduksi sesuai ketentuan dan memudahkan investigasi jika terjadi keluhan atau deviasi (PDA, 2014; EMA,2022).

Dokumentasi mutu berfungsi sebagai bukti objektif bahwa proses telah dilaksanakan sesuai standar dan sebagai dasar dalam investigasi jika terjadi deviasi. Oleh karena itu, QA harus menetapkan sistem pengkodean dokumen, kontrol distribusi, serta retensi arsip yang sesuai dengan CPOB. Sistem dokumentasi elektronik yang terintegrasi, seperti Electronic Batch Record (EBR), kini banyak diadopsi untuk meningkatkan efisiensi dan mencegah kesalahan pengisian dokumen secara manual. (PDA, 2014; EMA, 2022).

Validasi proses bertujuan untuk menunjukkan bahwa proses produksi menghasilkan produk yang konsisten memenuhi spesifikasi mutu. QA berperan memastikan bahwa setiap proses kritis seperti pencampuran, pengisian, atau pembersihan telah tervalidasi. QA juga memverifikasi bahwa metode analisis yang digunakan oleh QC telah divalidasi sesuai parameter ICH Q2(R1), termasuk akurasi, presisi, linearitas, dan spesifisitas. Validasi ini menjadi prasyarat untuk pelepasan produk ke pasar (ICH, 2005; BPOM, 2024).

Validasi merupakan salah satu kegiatan kritikal QA untuk memastikan bahwa proses yang digunakan secara rutin akan menghasilkan produk yang konsisten dan sesuai spesifikasi. QA memimpin perencanaan protokol validasi, pelaksanaan bersama tim lintas fungsi, serta evaluasi dan pelaporan hasil. Misalnya, pada proses pencampuran serbuk antibiotik, QA melakukan verifikasi homogenitas dan studi replikasi minimal 3 batch skala produksi. (ICH, 2005;) (Organization, 2022a).

Dalam validasi metode analisis, QC bertugas melakukan pengujian berdasarkan parameter yang ditentukan oleh ICH Q2(R1), sementara QA bertanggung jawab memastikan bahwa proses validasi dilakukan sesuai protocol dan terdokumentasi dengan baik. Parameter penting yang divalidasi mencakup batas deteksi (LoD), batas kuantifikasi (LoQ), rentang, dan robustnes. Misalnya, dalam validasi metode HPLC untuk penetapan kadar amoksisilin, dilakukan pengujian terhadap linearitas dengan menggunakan lima konsentrasi berbeda, serta pengujian presisi antar hari (intermediate precision). Hasil ini dianalisis oleh QA untuk menilai kesesuaian dengan kriteria penerimaan yang telah

ditetapkan, dan digunakan sebagai dasar persetujuan metode sebelum digunakan secara rutin dalam pengujian batch. (ICH Q2(R1), 2005; USP, 2023).

Selain itu, validasi pembersihan (*cleaning validation*) juga merupakan aspek penting dalam QA untuk mencegah kontaminasi silang antar produk. QA harus menyusun protokol validasi yang mencakup penentuan titik sampling residu (swab atau rinse), batas penerimaan residu berbasis toksikologi atau batas dosis harian, serta frekuensi validasi ulang. Misalnya, pada fasilitas produksi multivitamin dan antibiotik, QA menetapkan batas residu berdasarkan nilai PDE (Permitted Daily Exposure) dan melakukan validasi pembersihan secara spesifik terhadap area kritikal seperti dinding tangki pencampur dan nosel pengisian. Studi validasi menunjukkan bahwa sisa residu berada di bawah batas deteksi metode analisis, yang divalidasi menggunakan metode spektrofotometri. (EMA, 2022 (BPOM, 2024) (Organization, 2022a).

10. 4 Quality Control (QC)

QC sebagai Kegiatan Pengujian untuk Verifikasi Mutu Produk QC merupakan fungsi penting dalam sistem mutu farmasi yang bertanggung jawab atas kegiatan pengujian dan verifikasi mutu produk pada setiap tahap—mulai dari bahan baku, produk antara, produk ruahan, hingga produk jadi. QC bertugas memastikan bahwa setiap batch produk memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan dalam dokumen resmi seperti farmakope, standar perusahaan, atau dokumen registrasi. Kegiatan pengujian dilakukan secara sistematis menggunakan metode analisis yang tervalidasi, peralatan

terkalibrasi, dan personel yang terlatih, sehingga menghasilkan data yang dapat diandalkan untuk pengambilan keputusan mutu. QC juga melakukan pengujian pendukung seperti uji stabilitas dan uji mikrobiologi, tergantung pada bentuk sediaan produk (ICH Q2(R1), 2005; (Organization, 2022a).

Sebagai contoh di industri obat hewan, seperti produsen premiks antibiotik, QC melakukan pengujian kadar bahan aktif (misalnya oksitetrasiklin) menggunakan HPLC, serta uji keseragaman campuran dengan metode spektrofotometri UV. Selain itu, untuk sediaan injeksi, QC melakukan uji sterilitas dan endotoksin sesuai standar farmakope. Hasil dari seluruh pengujian ini dicatat dalam CoA (Certificate of Analysis) yang menjadi dasar pertimbangan QA dalam pelepasan produk. Dengan demikian, QC berperan sebagai penjaga pintu terakhir sebelum produk digunakan oleh konsumen (C. J. P. Siregar, 2010).

QC bersifat detektif, memastikan produk sesuai spesifikasi berbeda dari QA yang bersifat preventif, QC bersifat detektif yakni bertugas mendeteksi potensi penyimpangan mutu melalui pengujian langsung terhadap sampel. QC bekerja berdasarkan prinsip compare-to-standard, yaitu membandingkan hasil analisis sampel terhadap spesifikasi yang telah ditentukan. Jika hasil pengujian berada di luar batas yang diterima (out of specification, OOS), maka QC akan segera melaporkan kepada QA untuk dilakukan investigasi dan tindakan korektif. Peran detektif ini menjadikan QC sebagai komponen vital dalam sistem deteksi dini terhadap risiko mutu dan keselamatan produk yang beredar (EMA, 2022); PDA, 2014).

Contohnya, ketika ditemukan hasil kadar amoksisilin yang berada di bawah batas minimum dalam produk dry syrup antibiotik, QC mencatatnya sebagai OOS dan menghentikan pelepasan batch tersebut. Kemudian dilakukan investigasi bersama QA untuk mencari penyebab, misalnya kesalahan timbang, degradasi bahan selama penyimpanan, atau pencampuran tidak homogen. QC juga dapat Buletin Pengujian Mutu Obat Hewan No. 34 Tahun 2025 - BBPMSOH63 mendeteksi adanya kontaminasi silang dengan produk lain melalui uji identifikasi spektrum atau kromatografi, sehingga dapat mencegah potensi bahaya terhadap hewan target. Tanpa fungsi detektif dari QC, banyak anomali mutu yang mungkin luput dari perhatian dan baru teridentifikasi saat sudah terjadi insiden di lapangan (ICH Q10, 2008; WHO, 2018).

Peran QC dalam industri farmasi ialah melakukan uji bahan baku, produk ruahan, dan produk jadi QC bertanggung jawab atas pengujian mutu semua material yang digunakan dalam proses produksi, dimulai dari bahan baku aktif (Active Pharmaceutical Ingredient/API), eksipien, hingga bahan kemasan primer. Sebelum suatu bahan digunakan dalam produksi, QC harus memastikan bahan tersebut memenuhi

spesifikasi mutu yang telah ditetapkan, baik berdasarkan farmakope internasional (USP, BP, Ph. Eur) maupun spesifikasi internal pabrik. Setelah tahap produksi dimulai, produk antara dan produk ruahan juga diuji untuk memastikan bahwa setiap tahapan proses berjalan dengan benar. Produk jadi kemudian diuji secara menyeluruh mencakup parameter identitas, kadar, kemurnian, cemaran mikroba, stabilitas, dan keseragaman. Contohnya dalam

produksi larutan oral vitamin dan mineral, QC akan menguji identitas dan kadar vitamin B12 serta kandungan seng dari bahan baku dengan metode spektrofotometri dan AAS. Selama proses pencampuran, produk ruahan diambil untuk pengujian homogenitas. Setelah dikemas, QC melakukan uji kadar zat aktif, uji viskositas, uji volume isi, dan uji cemaran mikroba pada produk jadi. Pengujian ini memastikan bahwa produk yang dilepas ke pasar aman, efektif, dan sesuai dengan spesifikasi (BPOM, 2024; WHO, 2018).

Melakukan pengambilan sampel dan dokumentasi pengujian kegiatan qc dimulai dengan pengambilan sampel yang representatif dari bahan baku, produk ruahan, maupun produk jadi. Sampling dilakukan sesuai prosedur yang telah ditetapkan, seperti menggunakan teknik stratifikasi, random sampling, atau sistematis, tergantung pada jenis material dan proses produksinya. QC bertanggung jawab memastikan bahwa teknik pengambilan sampel tidak menyebabkan kontaminasi silang, serta dilakukan oleh personel yang kompeten dan menggunakan alat sampling yang bersih dan sesuai. Semua kegiatan pengambilan sampel wajib didokumentasikan secara rinci dalam logbook dan sampling form. Contoh di lapangan pada produksi serbuk oral antibiotik, QC menggunakan teknik stratifikasi berdasarkan jumlah kemasan batch untuk mengambil sampel di awal, tengah, dan akhir proses pengemasan. Setiap sampel diberi label identitas, tanggal, dan kode pengambil sampel. Setelah diuji, hasilnya dicatat dalam Certificate of Analysis (CoA), yang berisi semua parameter uji, metode yang digunakan, hasil aktual, dan kesimpulan sesuai/tidak sesuai. Semua dokumen ini menjadi dasar proses batch release oleh QA. (ICH Q7, 2001; EMA, 2022).

Memastikan kepatuhan spesifikasi farmakope/monografi QC memiliki tanggung jawab untuk memastikan bahwa semua bahan dan produk yang diuji mematuhi spesifikasi yang ditetapkan dalam monografi farmakope yang berlaku atau standar internal perusahaan yang telah divalidasi. Spesifikasi tersebut mencakup berbagai parameter mutu seperti kadar bahan aktif, pH, kontaminan logam berat, cemaran mikroba, dan lainnya. Pemilihan metode uji harus sesuai dengan metode resmi atau Buletin Pengujian Mutu Obat Hewan No. 34 Tahun 2025 – BBPMSOH telah tervalidasi jika merupakan metode tidak resmi. Pengujian juga harus dilakukan dengan ketelitian dan akurasi tinggi, serta menggunakan peralatan laboratorium yang dikalibrasi dan divalidasi. Sebagai contoh, dalam pengujian produk injeksi sulfonamid, QC wajib memastikan kadar sulfa sesuai dengan monografi Farmakope

Indonesia edisi VI, serta memenuhi persyaratan uji sterilitas dan endotoksin. Bila terdapat penyimpangan dari nilai ambang, misalnya kandungan zat aktif terlalu rendah (<90%), maka batch tersebut tidak dapat dilepas dan harus dilakukan investigasi. Dengan mengikuti spesifikasi farmakope, QC menjamin bahwa produk yang dipasarkan memenuhi standar internasional dan dapat diterima oleh regulator nasional maupun negara tujuan ekspor. (WHO, 2018; BPOM, 2024).

Pengujian fisikokimia dilakukan untuk memastikan bahwa spesifikasi kualitas seperti kadar zat aktif, pH, viskositas, ukuran partikel, dan bentuk sediaan sesuai dengan persyaratan. Mikrobiologi meliputi uji cemaran mikroba total, uji sterilitas, uji endotoksin, serta uji kebersihan area

produksi. Kedua jenis pengujian ini penting untuk menjamin keamanan, stabilitas, dan efektivitas produk. Pengujian dilakukan pada bahan baku, produk ruahan, dan produk jadi. Contohnya, dalam produksi larutan injeksi, QC melakukan pengujian kadar zat aktif menggunakan HPLC, pH meter untuk pH, dan pengujian endotoksin menggunakan Limulus Amebocyte Lysate (LAL) test. Untuk produk seperti tablet atau premiks, dilakukan pula uji kerapuhan, kekerasan, dan waktu hancur. Uji mikrobiologi dilakukan pada produk non steril seperti sediaan oral untuk memastikan cemaran mikroba berada dalam batas yang diizinkan. (BPOM, 2024; USP, 2022).

Pengujian selama proses (*in process control/ipc*) IPC adalah kegiatan pengujian yang dilakukan selama proses produksi berlangsung untuk memastikan bahwa parameter proses tetap berada dalam kontrol dan mutu antara tetap sesuai standar. IPC penting untuk mendeteksi penyimpangan sedini mungkin dan mencegah terjadinya kegagalan batch. Contohnya dalam produksi tablet, IPC dilakukan dengan mengukur berat rata-rata tablet setiap 15–30 menit, keseragaman kandungan, dan kelembaban granul sebelum dikempa. Dalam produksi dry syrup, IPC meliputi pemeriksaan keseragaman pencampuran serbuk dan volume isi selama pengisian. Hasil IPC dicatat dalam batch record dan dievaluasi oleh QA sebelum produk jadi diuji (WHO, 2018; EMA, 2022).

Manajemen laboratorium qc manajemen laboratorium QC meliputi pengelolaan alat ukur dan instrumen, kualifikasi dan kalibrasi peralatan secara berkala, serta pengendalian bahan kimia dan reagen yang digunakan dalam pengujian.

Semua kegiatan ini memastikan keakuratan dan ketelusuran hasil uji. Contoh di lapangan: spektrofotometer UV-Vis dan HPLC harus dikalibrasi secara berkala (biasanya setiap 6 bulan) oleh teknisi bersertifikat. Reagen seperti asam klorida 0,1 N harus disiapkan, ditandai tanggal kedaluwarsa, dan disimpan sesuai ketentuan. Selain itu, laboratorium QC juga memiliki area tersendiri untuk preparasi mikrobiologi dengan kondisi aseptik (BPOM, 2024).

DAFTAR PUSTAKA

- Agrawal, R. , & Naveen, Y. (2011). Pharmaceutical Processing – A Review on Wet Granulation Technology. *IJPFR*, 1(1), 65–83.
- Allen, L. V. (2013). *Pharmaceutical dosage forms and drug delivery systems* (9th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Allen, L. V. (2022). *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems* (11th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Ansel, H. C. (2014). *Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*.
- Ansel, H. C. , Popovich, G. N. , & Allen, L. V. (2005). *Ansel's Pharmaceutical Dosage Forms and Drug Delivery Systems*. Lippincott Williams and Wilkins.
- Arndt, O. R. , & Kleinebudde, P. (2018). Towards a better understanding of dry binder functionality. *International Journal of Pharmaceutics*, 552(1–2), 258–264. <https://doi.org/10.1016/J.IJP.2018.10.007>
- Aulton, M. E. , & Taylor, K. M. G. (2018). *Aulton's pharmaceutics: The design and manufacture of medicines* (5th ed.). Elsevier.
- Banne, Y. (2013). Uji Kekerasan, Keregasan, dan Waktu Hancur Beberapa Tablet Ranitidin. *Jurnal Farmasi*.
- Bartels, P. (2010). *Is Going Paperless Really Good for the Environment?* Knoji. <http://going-green-recycling.knoji.com/is-going-paperless-really-good-for-the-environment/>

- Bolhuis, G. K. , & Armstrong, N. A. (2006). Excipients for Direct Compaction - An Update. *Pharmaceutical Development and Technology*, 11(1), 111–124.
- BPOM. (2024). *CPOB – Lampiran Sistem Penanganan Penyimpangan dan Investigasi OOS*. Badan Pengawas Obat dan Makanan.
- Chakraborty, S. , Karmakar, G. , & Datta, P. (2021). Advances in Pharmaceutical Preformulation Studies: Bridging the Gap Between Drug Discovery and Drug Development. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 110(5), 1909–1933.
- Darmawan, H. , Setiawan, H. , & Sirajuddin. (2013). Pemilihan Pemasok Bahan Baku Produksi Menggunakan Metode Data Envelopment Analysis. *Jurnal Teknik Industri*, 1(2), 157–161.
- Dürig, T. , & Karan, K. (2019). *Binders in Wet Granulation BT - Handbook of Pharmaceutical Wet Granulation: Theory and Practice in a Quality by Design Paradigm* (pp. 317–349). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-810460-6.00010-5>
- EMA. (2022). *EudraLex Volume 4, Annex 16: Certification by a Qualified Person and Batch Release*. European Medicines Agency.
- Fatma, I. D. , Kartika, Y. , Ulfah, R. R. M. , Rinaldi, M. D. , Pratama, R. , & Pahlevi, M. R. (2024). Formulasi dan Evaluasi Tablet Pelepasan Tertunda dan Pelepasan Terkontrol. *Majalah Farmasetika*, 9(5), 472–488.
- Felton, L. A. , & Porter, S. C. (2013). An update on pharmaceutical film coating for drug delivery. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 10(4), 421–435. <https://doi.org/10.1080/17445019.2013.828888>

org/10.1517/17425247.2013.763792

- Hadisoewignyo, L. , Teny, G. F. , Handayani, E. T. , & Yunita, B. (2011). Pengaruh Bahan Pengisi Pada Tablet Ibuprofen dengan Metode Cetak Langsung. *Majalah Farmasi Indonesia*, 22(4), 279–285.
- Harmonisation, I. C. for. (2008). *Q10: Pharmaceutical Quality System*. International Council for Harmonisation.
- Hawa, T. A. (2017). Evaluasi Pelaksanaan Good Manufacturing Practices (GMP) dan Analisis Efisiensi Biaya di Pusat Pengolahan Kakao Rakyat Jembrana Bali. *JSEP*, 10(2), 27–34.
- Hidayat, I. R. , Zuhrotun, A. , & Sopyan, I. (2020). Design-Expert Software sebagai Alat Optimasi Formulasi Sediaan Farmasi. *Majalah Farmasetika*, 6(1), 99–120.
- Hidayati, R. , Saptarini, O. , & Kuncahyo, I. (2022). Optimasi HPMC K15M, Karbopol 940, dan Propilen Glikol pada Formula Nanoemulgel Naringenin Metode D-Optimal Mixture Design. *Jurnal Farmasi Indonesia*, 19(2), 236–245. <https://doi.org/10.31001/jfi.v19i2.1460>
- Kusuma, A. P. , Fudholi, A. , & Nugroho, A. K. (2014). Optimization Direct Compression's Co-Processed Excipient Microcrystalline Cellulose PH 102 and Povidone K30. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 9, 65–69.
- Lachman, L. , Lieberman, H. A. , & Kanig, J. L. (2013). *The Theory and Practice of Industrial Pharmacy*. CBS Publishers.
- Lieberman, H. A. , Lachman, L. , & Schwartz, J. B. (1990).

Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets. Marcel Dekker.

- Nanda, T. , Sulaiman, S. , & Sulaiman, S. (2020). Review: Excipients for Tablet Manufacturing with Compression Method. *Journal of Pharmaceutical and Sciences*, 3(1), 64–76. <https://doi.org/10.36490/journal-jps.com.v3i2.4>
- Noval. (2021). *Formulasi dan Teknologi Sediaan Solida*. Mitra Cendekia.
- Organization, W. H. (2022a). *Guidelines on Good Manufacturing Practices (GMP) for Pharmaceutical Products*. WHO Press.
- Organization, W. H. (2022b). *World Health Statistics 2022: Monitoring Health for the SDGs, Sustainable Development Goals*. World Health Organization.
- PDA. (2014). *Technical Report No. 54: Implementation of Quality Risk Management for Pharmaceutical and Biotechnology Manufacturing Operations*. Parenteral Drug Association.
- Pratiwi, P. D. , Nugroho, A. K. , & Lukitaningsih, E. (2019). Optimasi Tablet Lepas Cepat Levofloksasin Hidroklorida Menggunakan Crospovidone Sebagai Disintegran dan Studi Disolusi Efisiensi. *Majalah Farmaseutik*, 16(1), 58–63. <https://doi.org/10.22146/farmaseutik.v16i1.48352>
- Qi, X. , Chen, H. , Rui, Y. , Yang, F. , Ma, N. , & Wu, Z. (2015). Floating Tablets for Controlled Release of Ofloxacin via Compression Coating of Hydroxypropyl Cellulose Combined with Effervescent Agent. *International Journal of Pharmaceutics*, 489, 210–217.

- Quodbach, J. , & Kleinebudde, P. (2015). Performance of tablet disintegrants: impact of storage conditions and relative tablet density. *Pharmaceutical Development and Technology*, 20(6), 762–768. <https://doi.org/10.3109/10837450.2014.920357>
- Remington. (2013). *Remington: The Science and Practice of Pharmacy* (22nd ed.). Pharmaceutical Press.
- Rowe, R. C. , Sheskey, P. J. , & Quinn, M. E. (2009). *Handbook of Pharmaceutical Excipients* (6th ed.). Pharmaceutical Press.
- Rudiyanto, H. (2016). Kajian Good Manufacturing Practices (GMP) dan Kualitas Mutu Pada Wingko Berdasarkan SNI-01-4311-1996. *Jurnal Teknologi Pangan*.
- Shaikh, R. , O'Brien, D. P. , Croker, D. M. , & Walker, G. M. (2018). The development of pharmaceutical oral solid dosage forms. *Computer Aided Chemical Engineering*, 41, 27–65. <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-63963-9.00002-6>
- Sinko, P. J. (2011). *Martin's Physical Pharmacy and Pharmaceutical Sciences* (6th ed.). Lippincott Williams & Wilkins.
- Siregar, C. J. P. (2010). *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet*.
- Siregar, N. (2020). *Sistem Manajemen Mutu di Industri Farmasi*. UI Press.
- Siswanto, A. , & Soebagyo, S. S. (2006). Optimasi Formula Sediaan Tablet Lepas Lambat Teofilin dengan Bahan Matrik HPMC, Na CMC, dan Xanthan Gum. *Majalah Farmasi Indonesia*, 17(3), 143–148.

- Sunkara, D. , & Capece, M. (2018). Influence of Material Properties on the Effectiveness of Glidants Used to Improve the Flowability of Cohesive Pharmaceutical Powders. *AAPS PharmSciTech*, 19(4), 1920–1930. <https://doi.org/10.1208/S12249-018-1006-3>
- Syukri, Y. , Wibowo, J. T. , & Herlin, A. (2018). Pemilihan Bahan Pengisi untuk Formulasi Tablet Ekstrak Buah Mahkota Dewa (*Phaleria macrocarpa* Boerl). *Jurnal Sains Farmasi Dan Klinis*, 5(1), 66–71.
- van der Merwe, J. , Steenekamp, J. , Steyn, D. , & Hamman, J. (2020). The Role of Functional Excipients in Solid Oral Dosage Forms to Overcome Poor Drug Dissolution and Bioavailability. *Pharmaceutics*, 12(5). <https://doi.org/10.3390/PHARMACEUTICS12050393>
- Zaman, N. N. (2020). No Title. *Majalah Farmasetika*, 5(2), 82–93.
- Zaman, N. N. , & Sopyan, I. (2020). Metode Pembuatan dan Kerusakan Fisik Sediaan Tablet. *Majalah Farmasetika*, 5(2), 82–93.