

TABLET

TIM PENULIS :

Intan Martha Cahyani
Endang Diyah Ikasari
Tris Harni Pebriani
Yani Kresnawati
Suwarni
Ungsari Rizki Eka Purwanto



TABLET

Intan Martha Cahyani

Endang Diah Iksari

Tris Harni Pebriani

Yani Kresnawati

Suwarni

Ungsari Rizki Eka Purwanto



GETPRESS INDONESIA

TABLET

Penulis : Intan Martha Cahyani
Endang Diah Ikasari
Tris Harni Pebriani
Yani Kresnawati
Suwarni
Ungsari Rizki Eka Purwanto

ISBN: 978-623-125-701-7

Editor : Mila Sari, M. Si.

Desain Sampul dan Tata Letak : Tri Putri Wahyuni, S. Pd.

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, April 2025

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

KATA PENGANTAR

Puji dan syukur kami panjatkan ke hadirat Tuhan Yang Maha Esa, yang telah memberikan rahmat dan karunia-Nya sehingga buku berjudul Tablet ini dapat diselesaikan. Buku ini hadir sebagai bentuk respons terhadap perkembangan obat khususnya obat tablet. Isi buku ini mencakup pembahasan tentang praformulasi, proses pembuatan dan permasalahan produksi tablet, kontrol kualitas, tablet termodifikasi, tablet salut, dan tablet kunyah dan *effervescent*.

Kami berharap buku ini dapat menjadi referensi yang bermanfaat dalam mendukung pengembangan obat di Indonesia. Akhir kata, semoga buku ini dapat memberikan manfaat dan inspirasi bagi semua pembaca yang berkomitmen dalam pengobatan tablet.

Jakarta, Maret 2025

Penulis

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
DAFTAR ISI.....	ii
DAFTAR GAMBAR.....	v
DAFTAR GAMBAR.....	vi
BAB 1 PRAFORMULASI.....	1
1.1 Pendahuluan.....	1
1.2 Studi Praformulasi.....	2
1.2.1 Informasi Dasar Tentang Bahan Obat.....	2
1.2.2 Tahapan Studi Praformulasi.....	7
1.3 Bahan Tambahan (Eksipien) Sediaan Tablet.....	8
1.3.1 Jenis dan Fungsi Eksipien dalam Tablet.....	10
1.3.2 Kriteria Pemilihan Eksipien.....	12
1.3.3 Inovasi Eksipien Sediaan Tablet.....	13
1.3.4 Tantangan Formulasi Tablet.....	14
1.4 Ringkasan.....	16
1.5 Latihan Soal.....	16
DAFTAR PUSTAKA.....	18
BAB 2 PROSES PEMBUATAN DAN PERMASALAHAN PRODUKSI TABLET.....	20
2.1 Pendahuluan.....	20
2.2 Proses Pembuatan Tablet.....	21
2.2.1 Granulasi Basah.....	21
2.2.2 Granulasi Kering.....	22
2.2.3 Kempa Langsung.....	24
2.3 Permasalahan Pembuatan Tablet.....	26
2.3.1 Kerusakan Selama Proses Pembuatan Tablet.....	26
2.3.2 Kerusakan Karena Eksipien.....	29
2.3.3 Kerusakan Tablet Terkait Mesin.....	34
2.4 Soal Latihan.....	35
2.5 Ringkasan.....	36
DAFTAR PUSTAKA.....	37
BAB 3 KONTROL KUALITAS.....	39
3.1 Pendahuluan.....	39
3.2 Kontrol Kualitas Granul.....	40

3.2.1 Ukuran Granul	40
3.2.2 Kandungan Lembab	41
3.2.3 Kerapatan	41
3.2.4 Sifat Alir	42
3.3 Kontrol Kualitas Tablet.....	44
3.3.1 Uji Keseragaman Ukuran	45
3.3.2 Uji Keseragaman dan Koefisien Variasi Bobot.....	45
3.3.3 Uji Keseragaman Sediaan	46
3.3.4 Uji Kerapuhan	48
3.3.5 Uji Kekerasan	49
3.3.6 Uji Waktu Hancur	50
3.3.7 Uji Disolusi	50
3.4 Soal Latihan	52
3.4 Ringkasan	53
DAFTAR PUSTAKA	54
BAB 4 TABLET TERMODIFIKASI	56
4.1 Pendahuluan	56
4.2 Sistem Pelepasan Obat Termodifikasi	57
4.2.1 Kategori	57
4.2.2 Keuntungan	58
4.2.3 Kerugian	58
4.2.4 Alasan Pelepasan Obat Termodifikasi	59
4.2.5 Faktor dalam Formulasi dengan Pelepasan Termodifikasi	59
4.3 Soal Latihan	69
4.4 Ringkasan	69
DAFTAR PUSTAKA	70
BAB 5 TABLET SALUT	72
5.1 Pendahuluan	72
5.3 Definisi Tablet Salut	73
4.2 Jenis Tablet Salut	74
4.2.1 Tablet Salut Gula (<i>Sugar Coated Tablet</i>)	74
4.2.2 Tablet Salut film	78
4.2.3 Tablet Salut Enterik	80
4.2.5 Tablet Salut Terkompresi	81
4.3 Soal Latihan	81

4.4 Ringkasan.....	82
DAFTAR PUSTAKA.....	83
BAB 6 TABLET KUNYAH DAN EFFERVESCENT.....	84
6.1 Pendahuluan.....	84
6.2 Tablet Kunyah.....	85
6.2.1 Karakteristik Ideal Tablet Kunyah.....	86
6.2.2 Kelebihan dan Kekurangan Tablet Kunyah.....	86
6.2.3 Aplikasi Tablet Kunyah.....	87
6.2.4 Formulasi Tablet Kunyah.....	87
6.3 Tablet <i>Effervescent</i>	90
6.3.1 Kelebihan dan Kekurangan Tablet <i>Effervescent</i>	91
6.3.2 Reaksi <i>Effervescent</i>	92
6.3.3 Formulasi Tablet <i>Effervescent</i>	94
6.4 Latihan Soal.....	97
6.5 Ringkasan.....	98
DAFTAR PUSTAKA.....	99
BIODATA PENULIS.....	101

DAFTAR GAMBAR

Gambar 1. 1 Langkah-Langkah dalam Menentukan	7
Gambar 2. 1 Metode Granulasi Basah	21
Gambar 2. 2 Metode Granulasi Kering	23
Gambar 2. 3 Metode Kempa Langsung	25

DAFTAR TABLET

Tabel 2. 1 Penyebab dan Solusi Terjadinya <i>Capping</i>	26
Tabel 2. 2 Penyebab dan Solusi Terjadinya <i>Lamination</i>	27
Tabel 2. 3 Penyebab dan Solusi Terjadinya <i>Cracking</i>	28
Tabel 2. 4 Penyebab dan Solusi Terjadinya <i>Chipping</i>	29
Tabel 2. 5 Penyebab dan Solusi Terjadinya <i>Sticking</i>	30
Tabel 2. 6 Penyebab dan Solusi Terjadinya <i>Picking</i>	31
Tabel 2. 7 Penyebab dan Solusi Terjadinya <i>Binding</i>	33
Tabel 2. 8 Penyebab dan Solusi Terjadinya <i>Mottling</i>	34
Tabel 2. 9 Penyebab dan Solusi Terjadinya <i>Double Impression</i>	35
Tabel 3. 1 Kriteria Sifat Alir Granul.....	44
Tabel 3. 2 Persyaratan Penyimpangan Bobot Tablet.....	46
Tabel 3. 3 Perhitungan Nilai Penerimaan.....	47
Tabel 3. 4 Kriteria Keberterimaan Hasil Uji Disolusi Tablet Lepas Segera.....	52
Tabel 4. 1 Sistem Sediaan Pelepasan Termodifikasi.....	63

BAB 1

PRAFORMULASI

Oleh Ungsari Rizki Eka Purwanto

1.1 Pendahuluan

Studi praformulasi adalah tahap awal dalam pengembangan farmasi yang bertujuan untuk memahami karakteristik fisikokimia dan biofarmasetik dari zat aktif farmasi (*Active Pharmaceutical Ingredient, API*) sebelum diformulasikan menjadi bentuk sediaan akhir, seperti tablet. Tahap ini bertujuan untuk memastikan kestabilan, kompatibilitas, dan efektivitas API dalam formulasi yang dikembangkan (Aulton & Taylor, 2013)

Pada tahap praformulasi, berbagai parameter penting dipelajari, termasuk sifat fisik (seperti bentuk kristal, ukuran partikel, dan higroskopisitas), sifat kimia (seperti stabilitas dalam berbagai kondisi pH dan interaksi dengan eksipien), serta sifat biofarmasetik, seperti kelarutan dan permeabilitas (Brahmankar & Jaiswal, 2005). Pemahaman yang mendalam terhadap parameter ini membantu dalam perancangan formulasi yang optimal, meningkatkan efikasi, dan mengurangi risiko kegagalan selama tahap formulasi dan produksi.

Keberhasilan pengembangan produk farmasi bergantung pada pemahaman dasar terhadap proses manufaktur yang kritis, terutama yang berpotensi

mempengaruhi integritas struktural dan aktivitas biofarmasi. Untuk memilih formulasi dan rute pemberian obat yang paling sesuai, beberapa aspek perlu dinilai terlebih dahulu, seperti sifat API, indikasi terapeutik yang diusulkan, persyaratan atau keterbatasan obat, serta karakteristik populasi pasien yang menjadi target. Selain itu, studi praformulasi juga mencakup analisis kompatibilitas antara API dan eksipien. Kompatibilitas yang baik antara API dan eksipien sangat penting untuk memastikan stabilitas dan efektivitas produk akhir.

Dengan demikian, studi praformulasi merupakan langkah kritis dalam pengembangan farmasi yang bertujuan untuk memastikan bahwa tablet yang dihasilkan memiliki kualitas yang optimal, stabilitas yang baik, dan ketersediaan hayati yang sesuai dengan kebutuhan terapi.

1.2 Studi Praformulasi

1.2.1 Informasi Dasar Tentang Bahan Obat

Bahan obat merupakan komponen utama dalam suatu sediaan farmasi yang berperan dalam menghasilkan efek terapi yang diinginkan. Informasi dasar mengenai bahan obat mencakup beberapa aspek penting, yaitu:

1. Struktur Kimia dan Sifat Fisikokimia

Struktur kimia suatu bahan obat menentukan sifat fisikokimianya, seperti kelarutan, stabilitas, dan interaksi dengan target biologis. Identifikasi struktur kimia dilakukan melalui berbagai teknik analisis, seperti spektroskopi inframerah (IR),

resonansi magnetik nuklir (NMR), dan kristalografi sinar-X.

2. **Sifat Fisikomekanik**

Sifat fisikomekanik mencakup beberapa faktor penting, seperti ukuran partikel, luas permukaan, sifat higroskopisitas, aliran serbuk, karakteristik pengempaan, dan bobot jenis.

3. **Kemurnian**

Kemurnian bahan obat sangat penting untuk memastikan efektivitas dan keamanan penggunaannya. Pengujian kemurnian dilakukan dengan metode analisis seperti kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC), kromatografi gas (GC), dan spektrofotometri. Adanya pengotor atau produk degradasi dalam bahan obat dapat mempengaruhi stabilitas serta potensi efek samping.

4. **Efek Terapi**

Efek terapi bahan obat merujuk pada manfaat farmakologis yang dihasilkan dalam tubuh. Setiap bahan obat memiliki mekanisme kerja tertentu yang berinteraksi dengan reseptor atau sistem biologis untuk mengatasi suatu kondisi medis. Efek terapi dapat bervariasi tergantung pada faktor seperti dosis, rute pemberian, dan kondisi pasien.

5. **Dosis**

Dosis merupakan jumlah bahan obat yang diberikan untuk mencapai efek terapi yang optimal tanpa menimbulkan toksisitas. Penentuan dosis didasarkan pada studi farmakokinetik dan farmakodinamik, yang mencakup aspek seperti absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat

dalam tubuh. Dosis juga dapat disesuaikan berdasarkan faktor individu seperti usia, berat badan, dan kondisi kesehatan pasien.

Di Indonesia, pedoman dosis obat mengacu pada Farmakope Indonesia yang dikeluarkan oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Farmakope Indonesia menetapkan standar kualitas obat serta batasan dosis yang aman. Selain itu, beberapa kelompok pasien memiliki panduan dosis khusus, misalnya dosis anak-anak yang menggunakan pendekatan mg/kg berat badan atau mg/m² luas permukaan tubuh, karena metabolisme obat berbeda dengan orang dewasa.

6. Organoleptis

Dalam konsep organoleptik, penting untuk memulai tahap preformulasi dengan mendeskripsikan zat aktif, mencatat ciri-ciri seperti warna, bau, dan rasa zat tersebut menggunakan istilah deskriptif yang tepat.

7. Ukuran Partikel

Berbagai sifat kimia dan fisik dari zat aktif dipengaruhi oleh ukuran dan bentuk partikel. Partikel yang sangat halus memang lebih sulit untuk ditangani, namun permasalahan ini dapat diatasi dengan membuat dispersi padat menggunakan pembawa seperti polimer larut air. Ukuran partikel berhubungan erat dengan stabilitas, di mana partikel halus cenderung lebih rentan terhadap paparan oksigen, panas, cahaya, kelembapan, dan interaksi dengan eksipien dibandingkan dengan partikel yang lebih kasar.

Bentuk partikel juga mempengaruhi aliran serta efisiensi pencampuran serbuk dan granul.

8. **Karakteristik Biofarmasetika**

The Biopharmaceutics Classification System (BCS) dikembangkan untuk mengklasifikasikan obat berdasarkan kelarutan dalam air dan permeabilitas usus. Sistem ini membagi obat menjadi empat kelas:

Kelas I : Kelarutan tinggi dan permeabilitas tinggi, yang berarti obat dapat diserap dengan baik dan memiliki ketersediaan hayati yang tinggi.

Kelas II : Kelarutan rendah tetapi permeabilitas tinggi, sehingga penyerapan obat bergantung pada tingkat disolusi.

Kelas III : Kelarutan tinggi tetapi permeabilitas rendah, di mana absorpsi dapat dibatasi oleh transportasi melalui membran usus.

Kelas IV : Kelarutan rendah dan permeabilitas rendah, yang biasanya memiliki bioavailabilitas yang rendah dan tantangan besar dalam formulasi.

Dengan mempertimbangkan klasifikasi BCS, formulasi sediaan farmasi dapat dioptimalkan untuk meningkatkan disolusi dan penyerapan obat, sehingga efektivitas terapi dapat dimaksimalkan (Samineni et al., 2022).

9. **Kompatibilitas dengan Eksipien**

Kompatibilitas antara bahan API dan eksipien merupakan faktor penting dalam formulasi tablet. Eksipien tidak hanya berfungsi sebagai bahan tambahan, tetapi juga dapat mempengaruhi

stabilitas, efektivitas, dan keamanan obat. Ketidakcocokan antara API dan eksipien dapat menyebabkan berbagai masalah, seperti degradasi obat, perubahan profil pelepasan zat aktif, serta munculnya efek samping yang tidak diinginkan. Faktor-faktor yang dapat menyebabkan interaksi antara API dan eksipien meliputi reaktivitas kimia, higroskopisitas, perubahan pH sistem, serta interaksi fisik. Reaksi kimia dapat terjadi antara API dan eksipien, seperti hidrolisis, oksidasi, atau reaksi Maillard, yang umumnya terjadi antara senyawa amina dan gula reduksi. Eksipien yang bersifat higroskopis dapat menyerap air dari lingkungan, yang berisiko menyebabkan degradasi API yang sensitif terhadap kelembapan. Selain itu, beberapa eksipien dapat mengubah pH lingkungan tablet, yang pada akhirnya memengaruhi stabilitas API. Interaksi fisik juga perlu diperhatikan, karena API dan eksipien dapat membentuk kompleks yang mengubah kelarutan atau pelepasan obat.

1.2.2 Tahapan Studi Praformulasi



Gambar 1. 1 Langkah-Langkah dalam Menentukan Metode Pembuatan Sediaan Farmasi

Gambar 1.1 menunjukkan tahapan-tahapan yang harus dipertimbangkan dalam menentukan metode pembuatan sediaan farmasi yang tepat. Langkah pertama adalah mempersiapkan data dan mengkaji literatur mengenai zat aktif yang akan diformulasi untuk memastikan pemahaman yang mendalam terkait sifat dan karakteristik zat tersebut. Selanjutnya, Anda bisa menentukan target penghantaran obat yang ingin dicapai, seperti penghantaran lokal atau sistemik, serta pemilihan jenis sediaan yang sesuai dengan kelompok usia pengguna (misalnya tablet untuk dewasa atau anak-anak). Setelah itu, lakukan studi pustaka tentang berbagai metode pembuatan sediaan yang relevan, termasuk detail langkah-langkah yang diperlukan. Sangat penting untuk memastikan bahwa setiap langkah yang diambil tidak akan mengurangi efikasi dan stabilitas zat aktif. Terakhir, Anda bisa menentukan

eksipien yang kompatibel dan mendukung stabilitas serta efektivitas zat aktif dalam formulasi tablet.

Tahapan praformulasi ini adalah tahap yang krusial dalam pembuatan tablet, di mana sifat fisik dan kimia dari zat aktif dievaluasi untuk menentukan metode pembuatan yang paling tepat. Sebagai contoh, saat zat aktif memiliki sifat tidak tahan terhadap pemanasan dan kelembapan maka metode pembuatan tablet granulasi kering dapat digunakan. Pada metode ini, bahan aktif dicampurkan dalam kondisi kering dengan bahan pengikat, lalu dipadatkan menggunakan tekanan tinggi. Metode granulasi kering menghindari kelembapan dan suhu tinggi, yang memungkinkan formulasi tablet untuk mengatasi masalah degradasi zat aktif yang sensitif.

Pemilihan metode yang tepat sangat bergantung pada sifat bahan aktif yang akan diformulasi, sehingga tahap praformulasi menjadi sangat penting untuk memastikan tablet yang dihasilkan memiliki kualitas yang optimal dan stabil.

1.3 Bahan Tambahan (Eksipien) Sediaan Tablet

Efektivitas obat tidak hanya bergantung pada komponen aktif dan proses pembuatannya, tetapi juga pada peran eksipien (bahan tambahan). Eksipien diakui sebagai elemen penting dalam formulasi obat, bahkan membentuk sekitar 80–90% dari produk akhir. Kemajuan pesat dalam sistem penghantaran obat, serta perkembangan di bidang ilmu biologi farmasi dan teknologi farmasi, telah meningkatkan minat terhadap penggunaan dan fungsi

eksipien, terutama dalam bentuk sediaan padat (Pockle et al., 2023).

Eksipien adalah komponen non-aktif dalam formulasi farmasi yang berfungsi sebagai pembawa atau penunjang zat aktif dalam suatu bentuk sediaan. Dalam tablet, eksipien memiliki peran yang sangat penting dalam menentukan sifat fisik, stabilitas, dan efektivitas obat. Eksipien dapat mempengaruhi kecepatan pelepasan zat aktif, bioavailabilitas, dan kenyamanan penggunaan oleh pasien. Oleh karena itu, pemilihan eksipien yang tepat sangat krusial dalam formulasi tablet (Maclean et al., 2022; Pockle et al., 2023).

Berbagai sumber dapat diakses untuk mendapatkan data mengenai jenis, fungsi, serta potensi efek samping dari eksipien. Berikut adalah beberapa referensi utama yang dapat digunakan untuk mencari informasi mengenai eksipien dalam produk farmasi:

- a) Beberapa farmakope, seperti *US Pharmacopoeia* dan *British Pharmacopoeia* menyediakan monografi untuk berbagai eksipien. Namun, tidak semua eksipien tercantum dalam dokumen ini karena ada perusahaan yang tidak mengungkapkan informasi terkait demi menjaga hak kepemilikan data.
- b) Buku *Handbook of Pharmaceutical Excipients* mencakup monografi dari 340 eksipien, di mana setiap monografi memiliki bagian khusus mengenai keamanan, termasuk laporan reaksi merugikan yang pernah terjadi.
- c) Buku referensi farmasi *Martindale* juga memuat informasi keamanan eksipien dan menjadi sumber bagi apoteker di rumah sakit maupun komunitas. Setiap monografi eksipien dalam *Martindale* mencakup bagian

yang merangkum efek samping berdasarkan literatur ilmiah.

- d) *Leaflet Consumer Medicine Information/ Medicine Finder* yang dapat tersedia secara online (misalnya di <https://www.nps.org.au/medicine-finder>), mencantumkan daftar eksipien yang terdapat dalam suatu obat.

1.3.1 Jenis dan Fungsi Eksipien dalam Tablet

Eksipien tablet dapat dikategorikan berdasarkan fungsinya dalam formulasi, yaitu:

1. Pengisi (*Diluents*)

Pengisi digunakan untuk meningkatkan volume tablet sehingga mencapai ukuran yang sesuai untuk dikonsumsi. Berdasarkan kelarutannya, bahan pengisi dapat dibagi menjadi tiga kategori (Yu & Hoag, 2024):

- a) *Diluents* dengan kelarutan rendah, seperti selulosa dan garam kalsium (kalsium fosfat, kalsium karbonat).
- b) *Diluents* yang larut dalam air, misalnya mannitol dan laktosa.
- c) *Diluents* yang hanya sebagian larut, seperti pati jagung yang telah mengalami pregelatinisasi.

2. Pengikat (*Binders*)

Bahan pengikat berperan penting dalam proses granulasi dan cetak langsung, karena membantu meningkatkan daya adhesi partikel serbuk sehingga membentuk massa yang lebih padat dan stabil. Berdasarkan asalnya, bahan pengikat dapat diklasifikasikan ke dalam tiga kelompok utama.

Bahan pengikat alami, yang berasal dari sumber alam dan sering digunakan dalam formulasi farmasi, seperti akasia, gelatin, tragakan, amilum, gom, dan pektin. Bahan pengikat sintetik, yang merupakan polimer buatan dengan sifat fungsional yang dapat disesuaikan, termasuk *hidroksipropil metilselulosa* (HPMC), *polivinil piroolidon* (PVP), polietilen glikol (Mandakhalikar et al.), serta natrium karboksimetil selulosa (CMC-Na). Bahan pengikat dari golongan gula, seperti sukrosa dan larutan glukosa, yang sering digunakan untuk meningkatkan kohesi dalam tablet.

3. Penghancur (*Disintegrants*)

Penghancur digunakan untuk membantu tablet terurai dengan cepat dalam saluran pencernaan sehingga zat aktif dapat dilepaskan. Contoh penghancur yang sering digunakan:

- a) Pati, dimana dapat ditambahkan dalam bentuk serbuk sebesar 3-15% atau dalam bentuk pasta 5-25% (Rowe et al., 2012)
- b) Sodium Starch Glycolate (2-8%)
- c) Croscarmellose Sodium (0.5-5%)
- d) Crospovidone (2-5%)

4. Pelincir (*Lubricants*)

Pelincir digunakan untuk mengurangi gesekan antara partikel tablet dan alat pencetak tablet. Beberapa contoh pelincir:

- a) Magnesium Stearat (0.25-2%)
- b) Stearic Acid (1-5%)
- c) Talc (1-10%)
- d) Sodium Lauryl Sulfate (0.5-2%)

5. Glidan (*Glidants*)

Glidan digunakan untuk meningkatkan aliran serbuk selama proses granulasi dan pencetakan tablet. Contoh glidan yang umum digunakan:

- a) Colloidal Silicon Dioxide (0.1-2%)
- b) Talc (1-10%)
- c) Cornstarch (5-10%)

6. Zat Pewarna dan Pemanis

Zat pewarna digunakan untuk membedakan jenis tablet berdasarkan dosis atau kandungan zat aktifnya, sedangkan pemanis digunakan untuk meningkatkan palatabilitas tablet kunyah atau tablet hisap. Contoh bahan yang digunakan:

- a) Titanium Dioxide (0.1-5%)
- b) Sunset Yellow, Tartrazine (0.01-0.1%)
- c) Aspartame, Saccharin (0.5-5%)

7. Zat Pelepas (*Release Modifiers*)

Eksipien ini digunakan untuk mengatur pelepasan zat aktif dari tablet. Contoh:

- a) HPMC (Hydroxypropyl Methylcellulose) (10-30%)
- b) Ethyl Cellulose (5-20%)
- c) Carbopol (1-10%)

1.3.2 Kriteria Pemilihan Eksipien

Pemilihan eksipien yang tepat bergantung pada berbagai faktor, termasuk:

1. Interaksi dengan zat aktif: Eksipien tidak boleh mengganggu stabilitas dan efektivitas zat aktif atau dengan kata lain harus kompatibel dengan zat aktif.

2. Keamanan: Eksipien harus memiliki toksisitas rendah dan tidak menimbulkan reaksi alergi.
3. Kemudahan dalam manufaktur: Eksipien harus memungkinkan proses pencetakan tablet yang efisien.
4. Regulasi: Eksipien harus memenuhi standar farmakope dan regulasi industri farmasi.

1.3.3 Inovasi Eksipien Sediaan Tablet

Perkembangan teknologi farmasi telah menghasilkan inovasi dalam penggunaan eksipien, seperti eksipien ko-proses. Eksipien ko-proses merupakan kombinasi dari dua atau lebih eksipien yang dirancang untuk mengalami modifikasi sifat fisik yang tidak dapat diperoleh hanya dengan pencampuran biasa, tanpa menyebabkan perubahan kimia yang signifikan. Eksipien jenis ini memiliki fungsi yang lebih unggul dibandingkan eksipien tunggal, seperti meningkatkan sifat aliran serbuk, dan meningkatkan kemampuan kompresibilitas. Hal ini membuat eksipien ko-proses sangat bermanfaat dalam formulasi tablet, terutama untuk meningkatkan efisiensi dan kualitas produk akhir.

Contoh dari eksipien ko-proses adalah StarLac®, sebuah eksipien yang dihasilkan melalui proses spray-drying yang menggabungkan 85% a-laktosa monohidrat dan 15% pati jagung putih bebas GMO. StarLac® dikembangkan khusus untuk kompresi langsung dan dirancang untuk memberikan sifat aliran dan kompresibilitas yang lebih baik dibandingkan dengan eksipien tunggal (Özalp et al., 2020). Contoh lain adalah perbaikan sifat alir pati ubi jalar ungu dengan penggabungan dengan Avicel PH 101, yang berfungsi

sebagai bahan pengisi tablet. Dengan menggunakan metode ko-proses ini, dapat meningkatkan sifat alir, kompresibilitas, serta kestabilan fisik pati, sehingga menjadikannya bahan pengisi yang lebih efektif dalam formulasi tablet untuk metode kempa langsung (Muhammad Hengki Purnama et al., 2020)

1.3.4 Tantangan Formulasi Tablet

Industri farmasi terus berkembang untuk meningkatkan efektivitas dan efisiensi formulasi tablet. Berikut adalah beberapa tren masa depan yang diprediksi akan mendominasi dalam pengembangan tablet:

1. Eksipien Baru dan Multifungsi

Eksipien tidak hanya berfungsi sebagai bahan tambahan dalam tablet, tetapi juga dapat meningkatkan kinerja obat. Tren terbaru menunjukkan perkembangan eksipien multifungsi, yaitu eksipien yang memiliki lebih dari satu fungsi, seperti kombinasi binder-disintegran yang dapat memastikan tablet tetap kuat tetapi mudah larut, misalnya co-processed excipients seperti Starlac® (laktosa + pati) (Ćirin-Varađan et al., 2022).

2. Nanoteknologi dalam Formulasi Tablet

Nanoteknologi telah menjadi inovasi besar dalam farmasi, terutama untuk meningkatkan bioavailabilitas obat yang sulit larut dalam air (BCS Class II & IV). Seperti nanopartikel pembawa obat (Drug-loaded nanoparticles) dimana memungkinkan pelepasan obat yang lebih efisien dan terarah (Nekkanti et al., 2009).

Penggunaan nanoteknologi dalam tablet juga dikombinasikan dengan metode pembuatan seperti hot-melt extrusion dan spray drying untuk menghasilkan bentuk obat yang lebih stabil dan efisien (Grymonpré et al., 2016).

3. **3D Printing untuk Formulasi Tablet Personal**

Teknologi 3D printing (3DP) telah mulai digunakan dalam formulasi tablet untuk memungkinkan pembuatan obat yang dipersonalisasi berdasarkan kebutuhan pasien. Spritam® (Levetiracetam) adalah tablet pertama berbasis 3D printing yang disetujui oleh FDA, yang menunjukkan bahwa teknologi ini semakin berkembang mendapat pengakuan dalam industri farmasi (Parhi, 2021).

4. **Smart Tablets dan Sistem Pelepasan Obat yang Dikendalikan**

Smart tablets adalah konsep baru di mana tablet dapat merespons kondisi tubuh pasien untuk mengoptimalkan pelepasan obat. Beberapa contoh inovasi ini termasuk:

- a) Tablet dengan sensor biofeedback: Memantau kondisi tubuh dan menyesuaikan pelepasan obat sesuai kebutuhan pasien (Liu et al., 2016).
- b) Polimer peka lingkungan: Menggunakan polimer yang bereaksi terhadap pH, enzim, atau suhu tubuh untuk melepaskan obat pada waktu dan lokasi yang tepat dalam tubuh (Singh & Nayak, 2023).

Teknologi ini sangat berguna untuk pengobatan kronis seperti diabetes, kanker, dan penyakit neurodegeneratif, di mana pelepasan obat yang terkontrol sangat penting.

1.4 Ringkasan

Studi praformulasi merupakan tahap awal yang krusial dalam pengembangan tablet, bertujuan untuk memahami sifat fisikokimia dan biofarmasetika zat aktif guna menentukan formulasi dan metode pembuatan yang optimal. Melalui karakterisasi zat aktif, evaluasi kompatibilitas dengan eksipien, serta pemilihan metode pembuatan yang tepat, studi praformulasi dapat meminimalkan risiko ketidakstabilan dan meningkatkan keberhasilan pengembangan produk farmasi.

1.5 Latihan Soal

1. Tahapan apa saja yang harus diketahui dalam melaksanakan studi preformulasi?
2. Suatu industri farmasi akan mengembangkan produk parasetamol untuk target pengguna anak-anak di bawah 12 tahun. Berdasarkan pembagian BCS Class, parasetamol termasuk BCS Class 1. Bentuk parasetamol adalah serbuk hablur, putih; tidak berbau; dan memiliki rasa sedikit pahit. Parasetamol larut dalam air mendidih (1:20) dan dalam natrium hidroksida 1N (1:15) ; mudah larut dalam etanol (1:10), larut dalam propilenglikol (1:9). Parasetamol terdegradasi oleh adanya air pada pH 5,0 dan memiliki titik lebur 169°C. Dosis Lazim

parasetamol menurut farmakope Indonesia adalah dalam satu kali minum sebesar 500 gram dan dalam sehari tidak lebih dari 2 gram.

- a) Apa yang dimaksud dengan BCS Class 1?
- b) Informasi apa yang belum Anda dapatkan untuk merancang sediaan tablet dari zat aktif tersebut?
- c) Susun rancangan formula sediaan tablet tersebut!

DAFTAR PUSTAKA

- Aulton, M. E., & Taylor, K. (2013). *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. Churchill Livingstone/Elsevier.
- Brahmankar, D. M., & Jaiswal, S. B. (2005). *Biopharmaceutics and Pharmacokinetics: A Treatise*. Vallabh Prakashan.
- Ćirin-Varađan, S., Đuriš, J., Mirković, M., Ivanović, M., Parojčić, J., & Aleksić, I. (2022). Comparative evaluation of mechanical properties of lactose-based excipients co-processed with lipophilic glycerides as meltable binders. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 67, 102981. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102981>
- Grymonpré, W., De Jaeghere, W., Peeters, E., Adriaensens, P., Remon, J. P., & Vervaet, C. (2016). The impact of hot-melt extrusion on the tableting behaviour of polyvinyl alcohol. *Int J Pharm*, 498(1-2), 254-262. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.12.020>
- Kailash, A., & Rahul, S. (2023). *Preformulation Studies: A Versatile Tool in Formulation Design*. In S. Rahul, K. Aleksey, & A. Akbar (Eds.), *Drug Formulation Design* (pp. 1). IntechOpen. <https://doi.org/10.5772/intechopen.110346>
- Liu, D., Yang, F., Xiong, F., & Gu, N. (2016). The Smart Drug Delivery System and Its Clinical Potential. *Theranostics*, 6(9), 1306-1323. <https://doi.org/10.7150/thno.14858>

- Nekkanti, V., Pillai, R., Venkateshwarlu, V., & Harisudhan, T. (2009). Development and characterization of solid oral dosage form incorporating candesartan nanoparticles. *Pharm Dev Technol*, 14(3), 290-298. <https://doi.org/10.1080/10837450802585278>
- Niazi, S. K. (2006). *Handbook of Preformulation: Chemical, Biological, and Botanical Drugs*. CRC Press.
- Parhi, R. (2021). A review of three-dimensional printing for pharmaceutical applications: Quality control, risk assessment and future perspectives. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 64, 102571. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102571>
- Samineni, R., Chimakurthy, J., & Konidala, S. (2022). Emerging Role of Biopharmaceutical Classification and Biopharmaceutical Drug Disposition System in Dosage form Development: A Systematic Review. *Turk J Pharm Sci*, 19(6), 706-713. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2021.73554>
- Sampathkumar, K., & Kerwin, B. A. (2024). Roadmap for Drug Product Development and Manufacturing of Biologics. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 113(2), 314-331. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.11.004>
- Singh, J., & Nayak, P. (2023). pH-responsive polymers for drug delivery: Trends and opportunities. *Journal of Polymer Science*, 61(22), 2828-2850. <https://doi.org/https://doi.org/10.1002/pol.20230403>

BAB 2

PROSES PEMBUATAN DAN PERMASALAHAN PRODUKSI TABLET

Oleh Tris Harni Pebriani

2.1 Pendahuluan

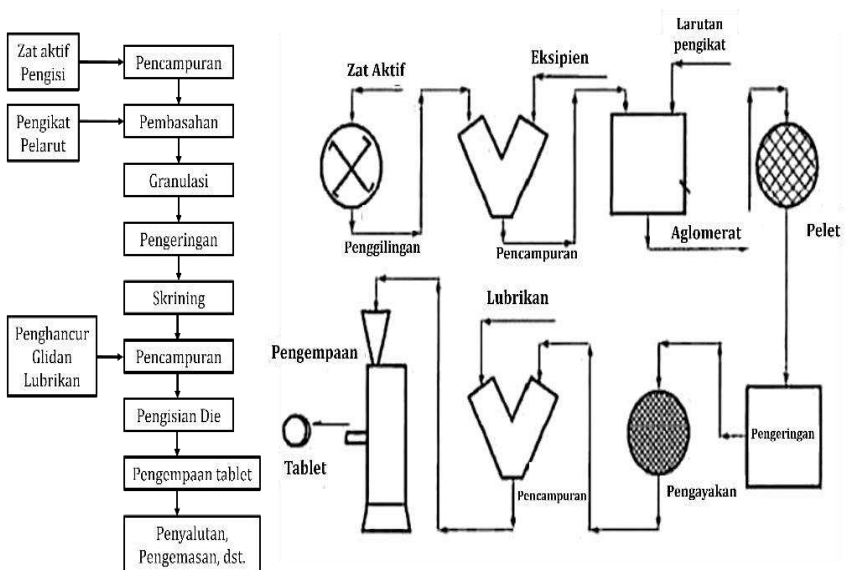
Tablet merupakan bentuk sediaan obat yang paling umum digunakan karena mudah dan nyaman digunakan jika dibandingkan bentuk sediaan lainnya. Selain itu sediaan tablet mampu memberikan dosis yang lebih akurat, mengurangi rasa tidak enak dari bahan obat, dan stabil selama penyimpanan. Tablet merupakan bentuk sediaan padat yang mengandung bahan aktif dengan atau tanpa bahan pengisi dan dibuat dengan proses yang sederhana. Berdasarkan metode pembuatannya, proses pembuatan tablet secara umum dibagi menjadi tiga, yaitu metode granulasi basah, granulasi kering, dan kempa langsung (Zaman and Sopyan, 2020).

Selama proses pembuatan tablet, berbagai masalah dapat terjadi, termasuk tablet yang cacat atau tablet yang tidak memenuhi spesifikasi yang diharapkan. Akibatnya, pengobatan mungkin menjadi kurang efektif dalam tubuh atau tidak berhasil sama sekali, dimana hal ini tentu saja berbahaya bagi pasien (Ade *et al.*, 2024).

2.2 Proses Pembuatan Tablet

2.2.1 Granulasi Basah

Granulasi basah merupakan metode yang paling banyak digunakan dalam pembuatan tablet. Dalam metode ini, serbuk diikat oleh pengikat yang sesuai secara adhesi. Pengikat ditambahkan ke dalam serbuk campuran zat aktif dan eksipien setelah diencerkan dengan pelarut yang sesuai. Penambahan larutan pengikat dilakukan hingga membentuk granul lembab yang kemudian dikeringkan dengan tepat guna mengeluarkan pelarut hingga diperoleh granul kering. Gaya tegangan permukaan dan tekanan kapiler adalah yang paling bertanggung jawab atas pembentukan butiran granul awal (Bhowmik *et al.*, 2014). Tahapan proses granulasi basah ditunjukkan pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Metode Granulasi Basah

(Sumber : Sharma *et al.*, 2022)

Kelebihan dari metode granulasi basah yaitu:

1. Kohesivitas dan kompresibilitas serbuk ditingkatkan
2. Distribusi granul seragam
3. Berbagai macam serbuk dapat dimasukkan secara bersama dalam satu bets
4. Bentuk sediaan pelepasan terkendali dapat dicapai dengan pemilihan bahan pengikat dan pelarut yang tepat.

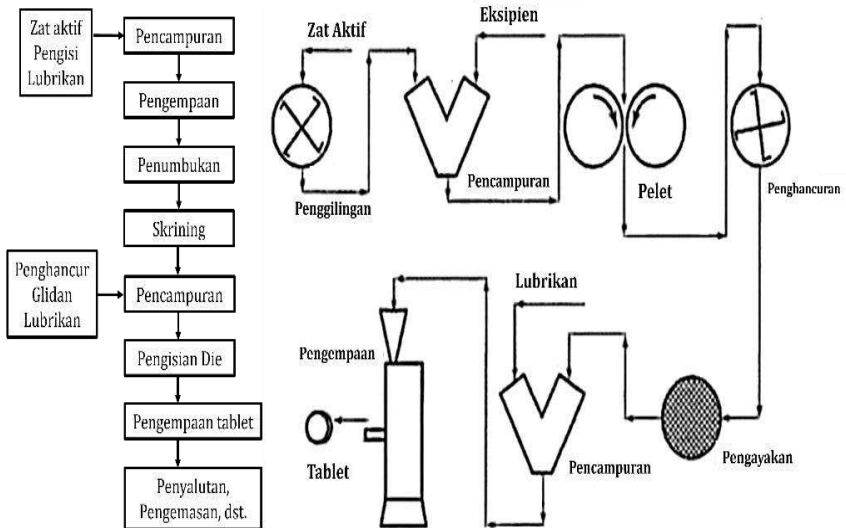
Kekurangan dari metode granulasi basah yaitu:

1. Membutuhkan beberapa tahapan/proses
2. Membutuhkan waktu yang lama
3. Berbagai peralatan diperlukan dan kerugian material yang signifikan dapat terjadi selama tahap pemindahan
4. Kemungkinan terjadi kontaminasi atau kontaminasi silang lebih besar di bandingkan dengan metode kempa langsung (Sirame, Khairnar and Tasgaonkar, 2023).

2.2.2 Granulasi Kering

Granulasi kering merupakan proses pembuatan tablet bebas air, dimana partikel serbuk dipadatkan menjadi granul. Proses ini mampu mencegah degradasi bahan aktif atau ekspisien dalam formula oleh air. Metode ini merupakan alternatif dari granulasi basah yang menghindari penggunaan bahan pengikat cair, sehingga kualitas dan stabilitas produk tetap terjaga. Pembuatan tablet dengan granulasi kering melalui tahapan proses pra-kompresi, atau kompresi ganda menghasilkan tablet besar yang disebut dengan slug. Selanjutnya slug dikompresi menggunakan pengayak atau rol bertekanan. Granul slug yang dihasilkan dicampur dengan lubrikan lalu dipadatkan menjadi

tablet (Vadaga *et al.*, 2024). Tahapan proses granulasi kering ditunjukkan pada Gambar 2.2.



Gambar 2. 2 Metode Granulasi Kering

(Sumber : Sharma *et al.*, 2022)

Kelebihan dari metode granulasi kering yaitu:

1. Sesuai digunakan untuk bahan yang perlu dikeringkan
2. Sesuai untuk bahan yang bereaksi terhadap lembap dan panas
3. Partikel bubuk tidak terikat oleh pengikat, sehingga kemampuan tablet untuk hancur meningkat

Kekurangan dari metode granulasi kering yaitu:

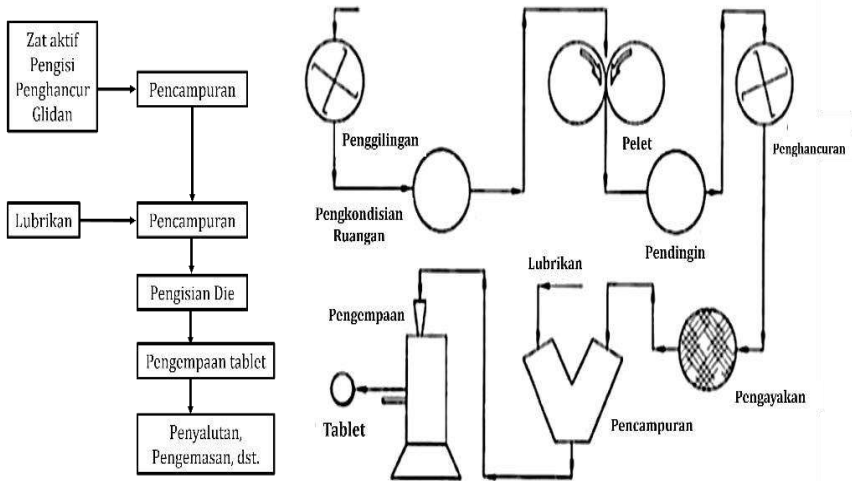
1. Untuk membentuk slug diperlukan mesin kempa tablet yang khusus
2. Distribusi warna tablet yang seragam sulit tercapai, berbeda dengan granulasi basah, dimana pewarna dapat dicampur dengan cairan pengikat
3. Metode ini biasanya menghasilkan lebih banyak debu daripada granulasi basah, yang meningkatkan

risiko kontaminasi (Sirame, Khairnar and Tasgaonkar, 2023).

2.2.3 Kempa Langsung

Kempa langsung merupakan metode pembuatan tablet dari campuran bahan-bahan tanpa adanya proses granulasi atau penggumpalan sebelumnya. Meskipun hanya diperlukan beberapa tahapan proses, formulasi produk obat yang dibuat dengan kempa langsung dapat menjadi tantangan karena ada banyak spesifikasi yang harus dipenuhi. Antara lain, campuran serbuk yang akan dikempa harus memiliki sifat alir yang baik untuk menjaga konsistensi berat tablet yang dihasilkan. Campuran serbuk tersebut juga harus memiliki kemampuan untuk dipadatkan dan dikempa (kompresibilitas) yang baik agar dihasilkan tablet yang padat. Tablet yang dihasilkan harus tetap stabil seiring berjalannya waktu untuk memastikan keamanan dan efektivitasnya.

Pembuatan tablet secara langsung dipengaruhi oleh sifat bahan. Hal ini karena karakteristik bahan tersebut tidak diubah pada tahapan proses sebelumnya. Oleh karena itu, metode kempa langsung menuntut peningkatan kinerja, kualitas, dan konsistensi bahan awal termasuk eksipien. Penggunaan bahan baku yang tidak terkontrol dengan baik dapat mengakibatkan daya alir campuran serbuk yang buruk, berat tablet yang tidak konsisten, kekuatan tablet yang tidak memenuhi, kurangnya keseragaman, pemisahan isi, atau tablet gagal larut (Thoorens *et al.*, 2014). Tahapan proses kempa langsung ditunjukkan pada Gambar 2.3.



Gambar 2. 3 Metode Kempa Langsung

(Sumber : Sharma *et al.*, 2022)

Kelebihan dari metode kempa langsung yaitu:

1. Ekonomis karena kebutuhan peralatan, konsumsi daya, ruangan, waktu dan tenaga kerja lebih sedikit
2. Cocok untuk zat aktif yang sensitif terhadap lembap dan panas
3. Laju disolusi relatif lebih cepat dan kemungkinan perubahan profil disolusi lebih kecil
4. Kemungkinan keausan pada *punch* dan *die* lebih kecil
5. Pertumbuhan mikroba minimal karena tidak adanya air dalam tablet

Kekurangan dari metode kempa langsung yaitu:

1. Rentan terjadi segregasi karena perbedaan densitas antara zat aktif dan eksipien
2. Terbatasnya zat aktif yang dapat dibuat dengan metode kempa langsung, yaitu hanya sejumlah 30-40%

3. Bahan zat aktif dan eksipien dengan sifat alir dan kompresibilitas yang buruk, serta densitas yang rendah sulit untuk dikempa secara langsung
4. Diperlukan kontrol kualitas yang lebih baik dalam pembelian bahan baku untuk menjamin keseragaman sediaan antar bets (Gohel and Jogani, 2005).

2.3 Permasalahan Pembuatan Tablet

2.3.1 Kerusakan Selama Proses Pembuatan Tablet

A. *Capping*

Capping merupakan kecacatan pada tablet yang paling umum terjadi. Hal ini terjadi ketika kubah tablet yang terbentuk terpisah dari badan tablet. Ketika tablet dipadatkan, udara di antara butiran akan dipaksa keluar yang menyebabkan granul saling menempel. Jika partikel granul terlalu kering, terlalu terlumasi, atau terlalu elastis, menyebabkan partikel tersebut tidak akan saling melekat dengan baik. Retakan kecil di dalam tablet dapat terbuka dan mengembang karena gaya eaksi yang menyebabkan tutup terpisah dari badan tablet (Ade *et al.*, 2024). Penyebab dan cara mengatasi terjadinya *capping* tercantum dalam Tabel 2.1.

Tabel 2. 1 Penyebab dan Solusi Terjadinya *Capping*

No	Penyebab	Solusi
1	Jumlah partikel halus (<i>finer</i>) dalam granul terlalu banyak	Mengurangi sebagian atau seluruh <i>finer</i> menggunakan pengayak mesh 100 hingga 200
2	Granul terlalu kering (kadar air sangat rendah)	Membasahi granul dengan zat yang bersifat higroskopis.

		Contoh: sorbitol
3	Granul belum kering sempurna	Mengeringkan granul dengan benar
4	Hasil cetakan <i>die</i> buruk	Memoles <i>die</i> dengan benar dan melakukan investigasi terhadap baja atau bahan <i>die</i> lainnya
5	<i>Punch</i> terlalu cekung ke dalam	Menggunakan <i>punch</i> yang lebih datar
6	Pengaturan bilah penyapu alat cetak tablet yang tidak tepat	Menyesuaikan pengaturan bilah penyapu dengan benar untuk memudahkan pengeluaran tablet
7	Kecepatan kubah (<i>turret</i>) tinggi	Mengurangi kecepatan kubah (<i>turret</i>)

Sumber: Sharma *et al.*, 2020

B. Lamination

Laminasi tablet terjadi ketika produk terbagi menjadi lapisan-lapisan yang horizontal. Seperti halnya *capping*, *laminasi* dapat terjadi segera setelah proses kompresi atau selama penyimpanan. Akan tetapi, hal tersebut terjadi di dalam badan tablet, bukan di bagian atasnya (Ade *et al.*, 2024). Penyebab dan cara mengatasi terjadinya *lamination* tercantum dalam Tabel 2.2.

Tabel 2. 2 Penyebab dan Solusi Terjadinya *Lamination*

No	Penyebab	Solusi
1	Granul mengandung bahan berminyak atau berlilin	Memodifikasi proses pencampuran dengan menambahkan adsorben atau zat penyerap
2	Terlalu banyak lubrikan yang	Menggunakan lubrikan dalam

	bersifat hidrofobik. Contoh: Magnesium stearat	jumlah lebih sedikit atau mengganti jenisnya
3	Cepatnya relaksasi bagian perifer tablet saat dikeluarkan dari cetakan	Menggunakan cetakan yang meruncing (lancip) ke luar 3-5°
4	Proses dekompresi cepat	Mengurangi kecepatan <i>turret</i> dan tekanan kompresi akhir

Sumber: Sharma *et al.*, 2020

C. *Cracking*

Kecacatan tablet yang dikenal dengan *cracking* ditunjukkan dengan adanya retakan kecil dan tipis yang terlihat di permukaan tengah atas dan bawah tablet, dan sangat jarang dibagian dinding samping tablet. *Cracking* akan terlihat sekilas pada tablet berwarna atau berpigmen. Kerusakan tablet ini dapat disebabkan oleh granul yang sangat besar dan kering selama granulasi, sehingga tablet akan membesar. Hal tersebut dapat diatasi dengan menambahkan serbuk halus (*finer*) dan melembabkan granul. Penyebab dan cara mengatasi terjadinya *cracking* tercantum dalam Tabel 2.3.

Tabel 2.3 Penyebab dan Solusi Terjadinya *Cracking*

No	Penyebab	Solusi
1	Ukuran granul terlalu besar	Mengurangi ukuran granul
2	Granul terlalu kering	Menambah zat pembasah dan menambahkan jumlah pengikat dengan tepat
3	Tablet mengembang	Meningkatkan granulasi, menambahkan pengikat kering
4	Kondisi tempat granulasi terlalu dingin	Melakukan granulasi pada suhu

		ruangan
5	Tablet mengembang saat dikeluarkan karena udara yang terperangkap	Menggunakan cetakan yang meruncing
6	Lekukan yang dalam menyebabkan tablet retak saat dikeluarkan	Menggunakan alat <i>take-off</i> khusus

Sumber: Sharma *et al.*, 2020

2.3.2 Kerusakan Karena Eksipien

A. *Chipping*

Chipping pada tablet terjadi ketika bagian tepi tablet pecah. Hal ini terjadi pada saat tablet meninggalkan mesin cetak atau selama penanganan dan proses penyalutan yang selanjutnya dilakukan pada tablet. *Chipping* dapat terjadi ketika pengaturan mesin yang salah, khususnya pengaturan proses *take-off* eaksi yang tidak tepat (Rana and Kumar, 2013). Penyebab dan cara mengatasi terjadinya *chipping* tercantum dalam Tabel 2.4.

Tabel 2. 4 Penyebab dan Solusi Terjadinya *Chipping*

No	Penyebab	Solusi
1	Terjadinya <i>sticking</i> pada permukaan <i>punch</i>	Mengeringkan granul dengan benar dan meningkatkan jumlah lubrikan
2	Granul terlalu kering	Melembabkan granul dengan menambahkan bahan yang bersifat higroskopis
3	Terlalu banyak pengikat yang menyebabkan retakan di bagian bawah	Mengoptimasi pengikat yang digunakan atau menggunakan pengikat dalam bentuk kering

4	Alur <i>die</i> aus pada bagian kompresi	Melakukan pemolesan untuk membuka ujung, membalikkan, atau mengganti <i>die</i>
5	Bagian Tengan <i>die</i> lebih lebar daripada bagian ujungnya	Memoles <i>die</i> untuk membuatnya menjadi silinder

Sumber: Sharma *et al.*, 2020

B. *Sticking*

Sticking selalu terjadi pada bahan dalam formula yang memiliki titik leleh rendah, serta kelembapan massa kempa mendukung terjadinya *sticking*. Kecepatan *punch* atas dan bawah yang lebih rendah akan menghasilkan tablet dengan berat yang tidak seragam. Hal ini juga akan menyebabkan permukaan tablet menjadi kasar dan terkelupas, karena adanya material tablet yang tertinggal pada kedua *punch*. Kurangnya pengeringan menjadi dasar dari terjadinya kecacatan tablet tersebut (Bhowmik *et al.*, 2014). Penyebab dan cara mengatasi terjadinya *sticking* tercantum dalam Tabel 2.5.

Tabel 2. 5 Penyebab dan Solusi Terjadinya *Sticking*

No	Penyebab	Solusi
1	Granul tidak dikeringkan dengan baik	Mengeringkan granul dengan baik
2	Lubrikan yang digunakan tidak tepat atau terlalu sedikit	Menambah atau mengganti lubrikan yang digunakan
3	Pengikat yang digunakan terlalu banyak	Mengurangi jumlah pengikat yang digunakan
4	Massa kempa mengandung bahan berminyak atau berlilin	Modifikasi proses pencampuran dan menambahkan bahan penyerap

5	Granul terlalu lunak atau lemah	Mengoptimalkan jumlah pengikat dan teknik granulasi
6	Cekungan <i>die</i> terlalu dalam untuk granulasi	Mengurangi kecekungan <i>die</i> hingga optimal
7	Tekanan pengempaan terlalu kecil	Meningkatkan tekanan
8	Pengempaan terlalu cepat	Mengurangi kecepatan pengempaan

Sumber: Sharma *et al.*, 2020

C. *Picking*

Terjadinya *picking* pada tablet disebabkan oleh permukaan tablet mengenai salah satu *punch*, sehingga menyebabkan permukaannya terkikis. *Picking* masih merupakan bagian dari *sticking*, karena terjadi ketika adanya material dari tablet menempel pada permukaan *punch* dengan desain timbul. Kerusakan permukaan tablet, sebagian tablet dan perubahan berat serta tampilan tablet dapat disebabkan oleh *sticking*. Kerusakan ini akan semakin bertambah parah jika *punch* semakin sering digunakan, karena semakin banyak massa tablet yang menempel pada permukaan *punch* tersebut (Ade *et al.*, 2024). Penyebab dan cara mengatasi terjadinya *picking* tercantum dalam Tabel 2.6.

Tabel 2. 6 Penyebab dan Solusi Terjadinya *Picking*

No	Penyebab	Solusi
1	Granul memiliki kelembapan yang tinggi	Mengeringkan granul dengan benar dan menentukan batas optimumnya
2	Lubrikan terlalu sedikit atau tidak tepat	Meningkatkan lubrikan.

		Contoh: silika koloid
3	Suhu granul terlalu hangat saat dikempa	Melakukan pengempaan pada suhu ruangan
4	Jumlah pengikat terlalu banyak	Mengurangi jumlah pengikat, mengganti jenis, atau menggunakan pengikat kering
5	Permukaan <i>punch</i> kasar atau tergores	Memoles permukaan <i>punch</i> hingga mengkilap
6	Ukiran huruf pada permukaan <i>punch</i> , seperti B, A, O, R, P, Q, G	Desain huruf sebesar mungkin
7	Tekanan yang diberikan tidak cukup, sehingga tablet lunak	Meningkatkan tekanan hingga optimal

Sumber: Sharma *et al.*, 2020

D. *Binding*

Terjadinya *binding* adalah ketika tablet menempel, tersangkut, atau robek pada cetakan (*die*). Hal ini menyebabkan terbentuknya lapisan tipis pada *die* dan pengeluaran tablet menjadi terhambat. Adanya daya ikat yang berlebihan menyebabkan sisi tablet retak, bahkan dapat hancur. Daya ikat tersebut biasanya disebabkan oleh kadar air yang berlebihan pada granul, kurangnya pelumasan, atau penggunaan *die* yang aus (Rana and Kumar, 2013). Penyebab dan cara mengatasi terjadinya *binding* tercantum dalam Tabel 2.7.

Tabel 2. 7 Penyebab dan Solusi Terjadinya *Binding*

No	Penyebab	Solusi
1	Granul terlalu lembap dan menonjol di sekitar <i>punch</i> bawah	Mengeringkan granul dengan benar
2	Lubrikan terlalu sedikit atau tidak tepat	Meningkatkan jumlah atau mengganti lubrikan yang lebih efektif
3	Granul terlalu kasar	Mengurangi ukuran granul, menambahkan jumlah <i>finer</i> dan lubrikan
4	Granul terlalu keras sehingga lubrikan tidak efektif	Memodifikasi granulasi dan mengurangi ukuran granul
5	<i>Die</i> tidak selesai mencetak dengan baik	Melakukan pemolesan <i>die</i> dengan benar
6	<i>Die</i> yang kasar karena abrasi atau korosi	Menyelidiki baja atau bahan penyusun lainnya dan memodifikasi granulasi
7	Ukuran <i>die</i> terlalu kecil dan jarak <i>clearance</i> terlalu sedikit	Mengulangi pencetakan dengan ukuran yang tepat dan meningkatkan jarak <i>clearance</i>
8	Tekanan mesin cetak terlalu banyak	Mengurangi tekanan atau memodifikasi granulasi

Sumber: Sharma *et al.*, 2020

E. *Mottling*

Mottling ditunjukkan dengan adanya distribusi warna pada permukaan tablet yang tidak merata, yaitu tampak adanya pemisahan yang jelas antara area terang dan gelap pada permukaan berwarna yang seragam (Bhowmik *et al.*, 2014). Penyebab dan cara mengatasi terjadinya *mottling* tercantum dalam Tabel 2.8.

Tabel 2. 8 Penyebab dan Solusi Terjadinya *Mottling*

No	Penyebab	Solusi
1	Zat aktif berwarna dicampurkan dengan eksipien berwarna putih	Menambahkan pewarna yang sesuai
2	Pewarna bermigrasi ke permukaan granul saat proses pengeringan	Mengganti pelarut dan pengikat yang digunakan
3	Pencampuran antara larutan pengikat berwarna tidak tepat	Melakukan pencampuran pewarna ke dalam campuran serbuk dalam kondisi kering, lalu menambahkan pengikat yang halus

Sumber: Sharma *et al.*, 2020

2.3.3 Kerusakan Tablet Terkait Mesin

Double Impression : Kecacatan tablet jenis ini hanya terjadi pada *punch* yang memiliki monogram atau ukiran lain di atasnya. Pada saat pengempaan, massa tablet menerima cetakan dari *punch*. Pada beberapa mesin kempa, *punch* bawah mengalami *free rotation* dan bergerak tak terkendali untuk jarak pendek sebelum naik ke bagian ejeksi untuk mendorong tablet keluar dari cetakan. Selama *free rotation* tersebut, *punch* berputar dan pada titik tersebut, *punch* dapat membentuk cetakan baru di bagian bawah tablet dan menghasilkan kesan ganda (Rana and Kumar, 2013). Penyebab dan cara mengatasi terjadinya *double impression* tercantum dalam Tabel 2.9.

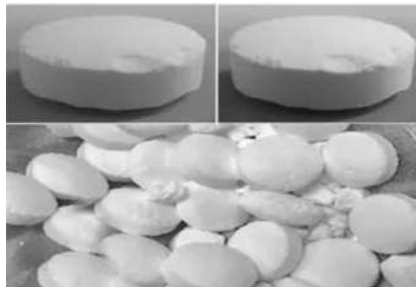
Tabel 2. 9 Penyebab dan Solusi Terjadinya *Double Impression*

No	Penyebab	Solusi
1	Terjadinya <i>free rotation</i> dari <i>punch</i> atas dan bawah selama pengeluaran tablet	Menyisipkan kunci di samping <i>punch</i> atau menggunakan alat pengatur anti- <i>turning</i> untuk mencegah <i>free rotation</i>

Sumber: Sharma *et al.*, 2020

2.4 Soal Latihan

Berdasarkan hasil proses cetak tablet, diperoleh tablet dengan visual seperti tercantum dalam gambar berikut :



1. Apakah jenis kerusakan yang terjadi pada tablet hasil produksi tersebut ?
2. Jelaskan penyebab dari kerusakan tablet tersebut ?
3. Bagaimana langkah yang dapat dilakukan untuk pengatasi permasalahan tersebut ?

2.5 Ringkasan

Tablet merupakan sediaan oral yang paling umum digunakan, baik digunakan secara tunggal maupun dikombinasi dengan bentuk sediaan oral lainnya. Hal ini karena tablet mudah diaplikasikan, memberikan ketepatan dosis yang tinggi, tidak menimbulkan rasa sakit, dan menawarkan fleksibilitas dalam hal pengobatan sendiri. Formulasi sediaan tablet mampu menjaga stabilitas dari zat aktif selama penyimpanan. Pembuatan tablet relatif sederhana jika dibandingkan dengan bentuk sediaan lainnya. Namun, cacat fisik pada tablet sering terjadi selama proses pembuatan. Oleh karena itu, dalam produksi tablet, perlu dilakukan identifikasi jenis kecacatan dan penyebab permasalahan tersebut secara cepat dan akurat. Tujuannya adalah untuk menetapkan solusi dan tindakan yang diperlukan untuk meminimalkan risiko dan mencegah permasalahan terulang kembali guna menghasilkan produk tablet yang memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan.

DAFTAR PUSTAKA

- Ade, S.S. et al. (2024) 'Defects of Tablet Manufacturing Process - An Overview', *Journal of Emerging Technologies and Innovative Research (JETIR)*, 11(3), pp. 786–803.
- Bhowmik, D. et al. (2014) 'Tablet Manufacturing Processes and Defects of Tablets', *Elixir International Journal*, 70(May), pp. 24368–24374.
- Gohel, M.C. and Jogani, P.D. (2005) 'A Review of Co-Processed Directly Compressible Excipients', *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(1), pp. 76–93.
- Rana, A.S. and Kumar, S.L.H. (2013) 'Manufacturing Defects of Tablets - A Review', *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, 3(6), pp. 200–206.
<https://doi.org/10.22270/jddt.v3i6.722>.
- Sharma, S. et al. (2022) 'A Review: Tablet Including its Formulation and Evaluation', *International Journal of Pharmaceutical and Biological Science Archive*, 10(1), pp. 39–59.
- Sirame, P., Khairnar, R. and Tasgaonkar, R. (2023) 'Granulation', *International Journal for Research in Applied Science & Engineering Technology (IJRASET)*, 11(1), pp. 347–355.
<https://doi.org/10.22214/ijraset.2023.48564>.
- Thoorens, G. et al. (2014) 'Microcrystalline Cellulose, A Direct Compression Binder in A Quality by Design Environment - A Review', *International Journal of*

Pharmaceutics, 473, pp. 64–72.
<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.06.055>.

Vadaga, A.K. et al. (2024) 'Comprehensive Review on Modern Techniques of Granulation in Pharmaceutical Solid Dosage Forms', *Intelligent Pharmacy*, 2(5), pp. 609–629. <https://doi.org/10.1016/j.ipha.2024.05.006>.

Zaman, N.N. and Sopyan, I. (2020) 'Metode Pembuatan dan Kerusakan Fisik Sediaan Tablet', *Majalah Farmasetika*, 5(2), pp. 82–93.
<https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v5i2.26260>.

BAB 3

KONTROL KUALITAS

Oleh Intan Martha Cahyani

3.1 Pendahuluan

Kontrol kualitas produk merupakan aspek penting dalam industri farmasi. Tablet, sebagai bentuk sediaan obat padat yang umum digunakan, memerlukan pengawasan ketat untuk memastikan bahwa setiap unit tablet yang diproduksi memiliki kualitas yang sesuai dengan standar yang ditetapkan. Pengendalian kualitas tidak hanya penting untuk menjamin keamanan dan efektivitas obat bagi konsumen, tetapi juga untuk memenuhi regulasi yang berlaku dan menjaga reputasi produsen. Sehingga kontrol kualitas tablet tidak hanya dilakukan pada produk akhir tablet saja tetapi juga pada produk antara baik granul maupun campuran masa serbuk.

Buku ajar ini bertujuan untuk memberikan pemahaman menyeluruh mengenai berbagai aspek kontrol kualitas granul dan tablet. Dalam bab ini, akan dibahas prinsip-prinsip dasar, parameter kualitas granul dan tablet, serta teknik-teknik yang dilakukan untuk memastikan kualitas. Aspek-aspek pada granul yang meliputi sifat alir, porostias dan kompresibilitas serta pada tablet seperti identifikasi, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, disolusi dan keseragaman sediaan akan dijelaskan secara rinci, disertai dengan metode analitis dan

instrumentasi yang digunakan. Diharapkan, buku ajar ini dapat menjadi referensi yang berguna bagi mahasiswa, praktisi industri farmasi, dan pihak terkait lainnya dalam memahami dan menerapkan kontrol kualitas tablet yang efektif, sehingga dapat mendukung terciptanya produk yang aman dan berkualitas tinggi.

3.2 Kontrol Kualitas Granul

Granul merupakan produk antara yang harus memenuhi spesifikasi tertentu untuk selanjutnya memerlukan satu tahapan tabletasi hingga diperoleh tablet sebagai produk akhir. Agar dapat menghasilkan tablet yang memenuhi syarat kualitas yang ditentukan, maka diperlukan pemeriksaan beberapa parameter pada granul antara lain:

3.2.1 Ukuran Granul

Pengujian ukuran granul dilakukan untuk menentukan distribusi ukuran partikel yang dapat mempengaruhi sifat alir, kompresibilitas, dan kemampuan pengisian dalam proses tabletasi. Oleh karena itu, pengukuran ukuran granul menggunakan alat seperti saringan (sieving) atau pengukuran dengan mikroskop maupun alat lain seperti partikel size analyzer. Granul yang memiliki ukuran 0,1 – 1 mm umumnya memiliki aliran yang baik. Ukuran granul yang terlalu kecil memiliki kecenderungan saling menempel sehingga sulit mengalir dan jika terlalu besar akan mempersulit homogenitas pencampuran dengan bahan-bahan lainnya mengakibatkan dosis zat aktif tiap unit tablet tidak seragam.

3.2.2 Kandungan Lembab

Kandungan lembab sangat berpengaruh pada sifat alir, kompaktabilitas dan daya ikat antar partikel, kualitas tablet yang dihasilkan. Kandungan lembab dapat berperan sebagai lubrikan internal dengan mengurangi gaya gesek antar partikel (Nokhodchi, 2005). Pada kondisi tertentu dapat meningkatkan kekerasan tablet, karena adanya lapisan uap air yang terikat dapat mengurangi jarak antar permukaan dan meningkatkan gaya tarik menarik antar molekul (Patel et al., 2006). Kemampuan tableting konstan pada nilai kandungan lembab 3%-5%, karena adanya efek plastisasi air dan efek positifnya pada ikatan antar muka. Kandungan lembab kurang dibawah 3% dan diatas 5% dapat menyebabkan penurunan daya ikat antar partikel. Pengukuran kandungan lembab dapat dilakukan dengan menggunakan alat *moisture balance*.

3.2.3 Kerapatan

Kerapatan merupakan perbandingan massa suatu benda terhadap volumenya. Suatu granul atau serbuk kerapatannya tergantung dari ukuran partikel, bentuk, dan daya kohesinya. Segregasi yang terjadi pada tahap pencampuran terutama dipengaruhi oleh faktor kerapatan ini (Benabbas et al., 2021). Berdasarkan Farmakope Indonesai Kerapatan dibedakan menjadi dua yaitu kerapatan serbuk ruahan dan mampat. Kerapatan serbuk ruahan adalah perbandingan antara massa serbuk yang belum dimampatkan terhadap volume termasuk kontribusi volume pori antarpartikel. Hal tersebut yang menyebabkan kerapatan serbuk ruahan tergantung pada kepadatan partikel serbuk dan susunan partikel serbuk. Kerapatan serbuk ruahan dapat

dilakukan dengan mengukur volume menggunakan gelas ukur (metode I), atau volumeter kedalam sebuah cawan (metode II) atau pengukuran menggunakan bejana pengukur (metode III) (Kementrian Kesehatan, 2020).

3.2.4 Sifat Alir

Sifat alir suatu serbuk sangat penting dalam proses pembuatan tablet. Serbuk dengan sifat alirnya yang semakin baik makan akan mudah mengalir dari *hopper* menuju ruang kempa. Sifat alir serbuk yang jelek akan berakibat pada bobot tablet yang dihasilkan tidak seragam. Sifat alir serbuk dipengaruhi oleh bentuk, ukuran, kelembapan serbuk, kondisi permukaan serbuk, dan penambahan glidan (Thoorens et al., 2014). Pengukuran sifat alir dapat dilakukan dengan 2 metode :

1. Metode langsung

Dilakukan dengan menguji waktu alir sejumlah 100 gram granul melewati corong pada alat flowability tester dan menentukan kecepatan atau laju alirnya. Sifat alir granul dikategorikan berdasarkan kecepatan alirnya, yaitu sangat baik (> 10 gram/detik); baik (4-10 gram/detik); kurang baik (1,6 - 4 gram/detik) dan tidak baik (<1,6 gram/detik) (Ansel, 1989).

2. Metode tidak langsung

Pengukuran sifat alir dengan metode tidak langsung dilakukan dengan dua cara :

Cara pertama dengan pengukuran sudut diam yang terbentuk antara timbunan serbuk dengan bidang horizontal setelah melewati corong alir. Sudut diam dapat dihitung dengan rumus 3.1:

$$\text{Tan } \alpha = \frac{h}{r} \dots\dots\dots (3.1)$$

Dimana α adalah sudut diam granul; h adalah tinggi kerucut dan r adalah jari-jari kerucut yang terbentuk dari timbunan granul setelah dialirkan melalui corong.

Cara kedua pada metode tidak langsung dengan menentukan indeks kompresibilitas dengan cara pengukuran volume setelah penetapan menggunakan alat *volumeter* atau *mechanical tapping device* (Qui et al., 2009). Indeks kompresibilitas dan perbandingan hausner adalah kemampuan serbuk untuk berkurang/menurun volumenya setelah ada tekanan atau perlakuan lain (*pressure or stress*) (Sulaiman, 2007) yang menyebabkan interaksi antar partikel. Pada serbuk yang mudah mengalir, interaksi tersebut kurang berpengaruh dan nilai kerapatan serbuk ruahan dan serbuk mampat lebih dekat. Serbuk sukar mengalir jika interaksi antar partikel lebih besar dan perbedaan antara kerapatan serbuk ruahan dan mampat juga besar.

Cara pengujian dilakukan pada 100 gram granul diukur volumenya menggunakan gelas ukur 250 mL atau jika volumenya lebih dapat dikurangi hingga volume 150-250 mL, atau jika volumenya kecil (50-100 mL) digunakan gelas ukur 100 mL. Volume yang terbaca dicatat sebagai V_0 kemudian gelas ukur diletakkan pada *tapped density tester*, kemudian dilakukan 10, 500 dan 1250 ketukan. Dicatat V_{10} , V_{500} , V_{1250} ke satuan gelar ukur terdekat. Jika perbedaan antara V_{500} dan $V_{1250} \leq 2$ mL, maka

V_{1250} adalah volume pemampatan. Jika perbedaannya >2 mL, ulangi 1250 ketukan hingga perbedaan antara pengukuran ≤ 2 mL (Kementerian Kesehatan, 2020). Indeks kompresibilitas dan perbandingan hausner dapat dihitung dengan rumus 3.2 dan 3.3.

$$\text{Indeks kompresibilitas} = 100 \left(\frac{V_o - V_f}{V_o} \right) \dots \dots \dots (3.2)$$

$$\text{Perbandingan hausner} = \frac{V_o}{V_f} \dots \dots \dots (3.3)$$

Dimana V_o adalah volume sebelum dimampatkan dan V_f adalah volume setelah dimampatkan (pengetukan) (Kementerian Kesehatan, 2020).

Tabel 3. 1 Kriteria Sifat Alir Granul

Sifat alir	Sudut diam (°)	Indeks Kompresibilitas (%)	Perbandingan hausner
Sangat baik	25 - 30	≤ 10	1,00 - 1,11
Baik	31 - 35	11 - 15	1,12 - 1,18
Sedang	36 - 40	16 - 20	1,19 - 1,25
Kurang baik	41 - 45	21 - 25	1,26 - 1,34
Buruk	46 - 55	26 - 31	1,35 - 1,45
Sangat buruk	56 - 65	32 - 37	1,46 - 1,59
Sangat Buruk Sekali	> 66	> 38	$> 1,60$

Sumber : (Singh & Kumar, 2012)

3.3 Kontrol Kualitas Tablet

Kontrol kualitas merupakan hal yang menjadi perhatian utama dalam proses pembuatan tablet. Tujuan kontrol kualitas tablet dilakukan untuk memastikan bahwa tablet yang merupakan produk akhir memenuhi standar yang ditetapkan. Standar tersebut meliputi keamanan,

efektivitas dan konsistensi tablet yang dihasilkan pada tiap produksi dalam jangka waktu tertentu. Kualitas tablet yang dihasilkan melalui proses kempa dinyatakan dalam beberapa parameter uji yang sering dikenal dengan istilah karakteristik fisik tablet.

3.3.1 Uji Keseragaman Ukuran

Keseragaman ukuran pada tablet merupakan parameter penting karena berpengaruh pada bobot dan jumlah kandungan zat aktif dalam tiap satuan unit tablet yang dihasilkan. Pengujian dipersyaratkan dalam Farmakope Indonesia Edisi III untuk menjamin dan memastikan ukuran semua tablet yang dihasilkan memenuhi batas simpangan yang ditetapkan. Pengujian dilakukan dengan mengukur diameter dan tebal 10 tablet menggunakan jangka sorong. Kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ tebal tablet (Kementrian Kesehatan, 1979).

3.3.2 Uji Keseragaman dan Koefisien Variasi Bobot

Keseragaman bobot tablet dipersyaratkan Farmakope Indonesia Edisi III untuk mengetahui distribusi zat aktif dalam tiap unit tablet yang diamati berdasarkan bobot tablet yang dihasilkan. Pengujian dilakukan pada 20 tablet yang ditimbang satu persatu, dihitung rerata bobot dan dihitung penyimpangan bobot tiap tablet terhadap bobot rerata. Persyaratan keseragaman bobot terpenuhi jika tidak lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rerata lebih besar dari harga yang ditetapkan pada kolom A, dan tidak satu pun tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot reratanya lebih besar dari harga

yang ditetapkan pada kolom B Tabel 1 (Kementrian Kesehatan, 1979).

Tabel 3. 2 Persyaratan Penyimpangan Bobot Tablet

Rerata bobot tablet	Penyimpangan rerata bobot	
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg – 150 mg	10%	20%
151 mg – 300 mg	7,5%	15%
Lebih dari 300 mg	5%	10%

Sumber : (Kementrian Kesehatan, 1979)

Pada Farmakope Indonesia Edisi VI keseragaman distribusi zat aktif dipersyaratkan tidak hanya berdasarkan bobot akan tetapi jumlah zat aktif tiap unit sediaan yang selanjutnya diatur dalam uji keseragaman sediaan, sehingga keseragaman bobot dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui koefisien variasi bobot tablet. Toleransi maksimal koefisien variasi bobot tablet sebesar 5% (Sulaiman, 2007).

3.3.3 Uji Keseragaman Sediaan

Keseragaman sediaan didefinisikan sebagai derajat keseragaman jumlah zat aktif dalam satuan sediaan. Pengujian ini bertujuan untuk menjamin satuan sediaan, Dimana masing-masing unit dalam bets harus mengandung zat aktif dalam rentang atau mendekati kadar yang tertera pada etiket. Satuan sediaan didefinisikan sebagai bentuk sediaan yang mengandung dosis tunggal atau bagian dari suatu dosis zat aktif pada masing-masing satuan.

Berdasarkan Farmakope Indonesia Edisi VI keseragaman sediaan ditetapkan dengan salah satu dari dua metode yaitu keragaman bobot (tablet dosis tunggal

dan tanpa zat tambahan yang mengandung zat aktif 25 mg atau lebih yang merupakan 25% atau lebih terhadap bobot sediaan) dan keseragaman kandungan (tablet yang tidak memenuhi kriteria keragaman bobot dan mengandung zat aktif kurang dari 25 mg atau yang merupakan 25% atau lebih terhadap bobot sediaan).

Keseragaman sediaan dilakukan pada 30 satuan tablet uji, dengan menetapkan kadar masing-masing 10 satuan tablet uji menggunakan metode analisis yang sesuai dan dihitung nilai keberterimaan dengan ketentuan rumus seperti pada Tabel 3.3. Keseragaman sediaan memenuhi syarat jika nilai keberterimaan 10 unit sediaan pertama $\leq L1\%$. Jika nilai keberterimaan lebih dari $L1\%$ maka dilanjutkan pengujian pada 20 unit sediaan tambahan dan dihitung nilai keberterimaan. Memenuhi syarat jika nilai keberterimaan dari 30 unit sediaan $\leq L1\%$ dan tidak ada satu unitpun $< [1 - (0,01)(L2)]M$ atau tidak satu unitpun $> [1 + (0,01)(L2)]M$. Kecuali dinyatakan lain $L1\%$ adalah 15,0 dan $L2\%$ adalah 25,0 (Kementrian Kesehatan, 2020).

Tabel 3.3 Perhitungan Nilai Penerimaan

Variabel	Definisi	Kondisi	Nilai
\bar{X}	Rerata kandungan zat aktif tiap tablet persentase dari jumlah yang tertera pada etiket		
n	Jumlah tablet		
k	Konstanta penerimaan	Jika n=10 maka k= 2,4 Jika n=20 maka k= 2,0	
s	Simpangan baku relatif		

M (kasus 1) digunakan jika $T \leq 101,5$	Nilai rujukan	Jika $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$	$M = \bar{X}$ (NP=k.s)
		Jika $\bar{X} < 98,5\%$	$M = 98,5\%$ (NP=98,5- \bar{X} + k.s)
		Jika $\bar{X} > 101,5\%$	$M = 101,5\%$ (NP= \bar{X} -101,5+k.s)
M (kasus) digunakan jika $T > 101,5$	Nilai rujukan	Jika $98,5\% \leq \bar{X} \leq T$	$M = \bar{X}$ (NP=k.s)
		Jika $\bar{X} < 98,5\%$	$M = 98,5\%$ (NP=98,5- \bar{X} + k.s)
		Jika $\bar{X} > T$	$M = T\%$ (NP= \bar{X} -T + k.s)
T	Nilai kandungan tiap tablet pada saat produksi, dinyatakan dalam persentase dari jumlah yang tertera pada etiket. T adalah nilai yang disetujui oleh industri pada saat produksi		

Sumber :(Kementrian Kesehatan, 2020)

3.3.4 Uji Kerapuhan

Kerapuhan dinyatakan sebagai massa partikel yang dilepaskan tablet pada saat dilakukan pengujian mekanik. Uji kerapuhan tablet menggambarkan kekuatan tablet yang berhubungan dengan kekuatan ikatan partikel pada bagian tepi atau permukaan tablet. Pengujian dilakukan menggunakan *friability tester*. Kerapuhan sangat berhubungan dengan sifat serbuk penyusun campuran tablet dan kekerasan tablet itu sendiri. Bahan yang memiliki ikatan antar partikel kuat

memiliki kerapuhan yang rendah dibanding bahan yang ikatan antar partikelnya lemah. Kerapuhan dinyatakan dalam persen terhadap berat awal tablet sebelum pengujian dilakukan. Kerapuhan tablet 0,8-1,0% merupakan batas tertinggi yang dapat diterima (Lachman et al., 1989).

$$\% \text{ Kerapuhan} = \left(\frac{W_0 - W_f}{W_0} \right) \times 100\% \dots \dots \dots (3.4)$$

Dimana W_0 adalah berat sebelum perlakuan dan W_f adalah berat setelah tablet diputar menggunakan *friability tester* pada kecepatan 25 rpm selama 4 menit dan tablet akan terjatuh sejauh 6 inci setiap putaran.

3.3.5 Uji Kekerasan

Kekerasan merupakan parameter yang menggambarkan daya tahan tablet terhadap tekanan mekanik selama pengemasan dan distribusi. Kekerasan tablet yang rendah rendah akan menyebabkan tablet mudah pecah. Tablet yang terlalu keras dihindari karena akan sulit pecah di lambung saat dikonsumsi. Faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet adalah tekanan kempa dan sifat bahan yang dikempa itu sendiri (Gibson, 2009). Kekerasan tablet, dilakukan dengan meletakkan tablet pada alat *hardness tester*, selanjutnya alat pelan-pelan akan memberikan tekanan pada tablet hingga pecah. Besarnya tekanan tersebut menunjukkan kekerasan tablet dalam satuan kg (Sulaiman, 2007). Kekuatan tekanan atau kekerasan minimum yang sesuai untuk tablet sebesar 4 Kg (Ansel, 1989).

3.3.6 Uji Waktu Hancur

Waktu yang dibutuhkan tablet untuk hancur sempurna pada suatu medium disebut waktu hancur. Waktu hancur dipengaruhi oleh sifat fisik serbuk penyusun tablet dan kekerasan tablet itu sendiri. Uji waktu hancur dilakukan untuk menetapkan batas waktu hancur yang dipersyaratkan Farmakope Indonesia dalam tiap monografi. Uji waktu tidak dilakukan pada tablet hisap, kunyah atau pelepasan terkendali (tablet termodifikasi). Uji waktu hancur tidak menyatakan bahwa sediaan atau bahan aktifnya terlarut sempurna. Sediaan dinyatakan hancur sempurna bila sisa sediaan, yang tertinggal pada kasa alat uji merupakan massa lunak yang tidak mempunyai inti yang jelas kecuali bagian dari penyalut yang tidak larut. Pengujian waktu hancur dilakukan pada 6 unit tablet dalam media sesuai menggunakan alat *disintegration tester*. Masukkan tiap tablet pada tiap tabung, kecuali dinyatakan lain digunakan air suhu $37 \pm 2^\circ \text{C}$. Pada batas akhir waktu yang ditetapkan dalam tiap monografi, angkat keranjang dan lakukan pengamatan semua tablet harus hancur sempurna. Apabila 1 atau 2 tablet tidak hancur sempurna, lakukan uji ulang menggunakan 12 tablet tambahan. Memenuhi syarat jika tidak kurang 16 dari 18 tablet uji hancur sempurna (Kementrian Kesehatan, 2020).

3.3.7 Uji Disolusi

Uji disolusi merupakan parameter uji pelarutan zat aktif dalam suatu tablet pada medium tertentu. Pengujian ini dapat memberikan jaminan bahwa tablet dapat terlarut di saluran cerna pada jumlah dan kecepatan tertentu untuk selanjutnya akan diserap

menuju aliran sistemik (Gibson, 2009). Disolusi obat hanya menggambarkan proses dan kecepatan pelarutan obat tersebut dalam saluran cerna. Pengujian ini tidak menggambarkan secara langsung proses penembusan obat ke dalam membran saluran cerna menuju aliran sistemik. Uji disolusi menggunakan alat *dissolution tester* yang terdiri dari tabung silinder dan tertutup serta pengaduk atau batang logam yang bergerak memutar. Menurut Farmakope Indonesia edisi VI ada 4 tipe alat disolusi yaitu alat 1 (tipe keranjang), alat 2 (tipe dayung), alat 3 (silinder kaca bola balik) dan alat 4 (sel yang dapat dialiri).

Pada tahap pertama (S_1) dilakukan pada 6 tablet uji dengan memasukkan tiap tablet kedalam masing-masing tabung disolusi yang telah diisi media, kecuali dinyatakan lain digunakan air suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, hentikan alat ambil larutan dan dihitung jumlah yang zat aktif terlarut dari tiap tablet dengan metode penetapan kadar sesuai yang ditetapkan dalam masing-masing monografi. Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi jika jumlah aktif terlarut dari tiap unit sesuai dengan nilai keberterimaan (Tabel 3.4). Lanjutkan pengujian sampai tiga tahap (S_3) kecuali bila hasil pengujian tidak memenuhi tahap S_1 atau S_2 . Harga Q adalah jumlah zat aktif yang terlarut seperti yang tertera pada masing-masing monografi, dinyatakan dalam presentase kadar pada etiket (Kementrian Kesehatan, 2020).

Tabel 3. 4 Kriteria Keberterimaan Hasil Uji Disolusi Tablet Lepas Segera

Tahap	Jumlah Tablet yang Diuji	Kriteria Keberterimaan
S ₁	6	Tiap unit sediaan tidak kurang dari Q+5%
S ₂	6	Rerata dari 12 unit $(S_1+S_2) \geq Q$ dan tidak satu unitpun $< Q-15\%$
S ₃	12	Rerata dari 24 unit $(S_1+S_2+ S_3) \geq Q$, tidak lebih dari 2 unit sediaan $< Q-15\%$ dan tidak satu unitpun $< Q-25\%$

Sumber : (Kementrian Kesehatan, 2020)

3.4 Soal Latihan

1. Tentukan nilai kompresibilitas (%) pada 100 gram granul dengan V_0 (95 mL), V_{10} (90 mL), V_{500} (84 mL) dan V_{1250} (83mL)!
2. Dilakukan uji kerapuhan tablet, diketahui W_0 (8,101 gram) dan W_f (8,098 gram). Hitung % kerapuhan tablet dan tentukan apakah memenuhi persyaratan?
3. Dilakukan uji keseragaman kandungan tablet ranitidin 150 mg dengan berat tiap tablet 250 mg. Pengujian dilakukan dengan menetapkan kadar sejumlah 10 tablet hingga diperoleh rerata dan SD kadar berturut-turut adalah 99,5% dan 1,98 serta rerata berat sebesar 245 mg. Tentukan apakah tablet memenuhi syarat uji keseragaman sediaan FI edisi VI!
4. Lakukan interpretasi data berdasarkan kriteria penerimaan FI ed VI dengan hasil uji disolusi dengan

data kadar 6 tablet asetosal berturut-turut adalah 101%; 98,3%; 95%; 99,1%; 100,5%; 100,9% serta toleransi dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q)!

3.4 Ringkasan

Kontrol kualitas tablet hasil produksi sebelum dipasarkan merupakan satu upaya pemastian mutu yang diharapkan sesuai persyaratan berdasarkan Farmakope Indonesia ataupun standar mutu lain yang ditetapkan. Hal ini dilakukan untuk menjamin keamanan, efektivitas dan konsistensi tablet yang dihasilkan. Untuk tujuan tersebut kontrol kualitas tidak hanya dilakukan pada tablet sebagai produk akhir saja namun juga dilakukan pada produk antara yaitu granul. Kontrol kualitas granul yang dilakukan antara lain ukuran granul, kandungan lembab, kerapatan dan sifat alir. Sedangkan kontrol kualitas tablet yang dilakukan adalah keseragaman ukuran, keseragaman bobot, keseragaman sediaan, kerapuhan, kekerasan, waktu hancur dan disolusi. Selain itu pada industri farmasi banyak faktor lain yang dapat menentukan kualitas dan menjamin stabilitas tablet antara lain bahan baku, bahan pengemas, validasi dan monitoring tahapan atau proses produksi serta penetapan standar operasional dan dokumentasi.

DAFTAR PUSTAKA

- Ansel, H. C. (1989). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* (4th ed.). UI-Press.
- Benabbas, R., Sanchez-Ballester, N. M., Bataille, B., Sharkawi, T., & Soulairol, I. (2021). Development and pharmaceutical performance of a novel co-processed excipient of alginic acid and microcrystalline cellulose. *Powder Technology*, 378, 576–584. <https://doi.org/10.1016/j.powtec.2020.10.027>
- Gibson, M. (Ed.). (2009). *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*. Informa Healthcare.
- Kementrian Kesehatan, R. I. (1979). *Farmakope Indonesia* (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia (Ed.); III). Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Kementrian Kesehatan, R. I. (2020). *Farmakope Indonesia* (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia (Ed.); VI). Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.
- Lachman, L., Lieberman, H. A., & Kanig, J. L. (1989). *Teori dan Praktek Farmasi Industri* (3rd ed.). UI-Press.
- Nokhodchi, A. (2005). An overview of the effect of moisture on compaction and compression. *Pharmaceutical Technology*, 29(1), 46–66.
- Patel, S., Kaushal, A. M., & Bansal, A. K. (2006). Compression physics in the formulation development of tablets. *Critical Reviews in Therapeutic Drug Carrier Systems*, 23(1), 1–65. <https://doi.org/10.1615/CRITREVTHERDRUGCARRIERSYST.V23.I1.10>

- Qui, Y., Chen, Y., & Zhang, G. G. . (2009). *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*. Academic Press.
- Singh, I., & Kumar, P. (2012). Preformulation Studies for Direct Compression Suitability of Cefuroxime Axetil and Paracetamol: A Graphical Representation Using SeDeM Diagram. *Acta Poloniae Pharmaceutica ñ Drug Research*, 69(1), 87–93.
- Sulaiman, T. N. . (2007). *Teknologi dan Formulasi Sediaan Padat*. Pustaka Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi UGM.
- Thoorens, G., Krier, F., Leclercq, B., Carlin, B., & Evrard, B. (2014). Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment - A review. *International Journal of Pharmaceutics*, 473(1–2), 64–72. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.06.055>

BAB 4

TABLET TERMODIFIKASI

Oleh Endang Diyah Ikasari

4.1 Pendahuluan

Bentuk dosis padat oral adalah rute pemberian yang disukai untuk banyak obat dan formulasi yang paling banyak digunakan untuk produk pelepasan termodifikasi (Kamboj, 2009). Hal tersebut dikarenakan memberikan beberapa keunggulan dibandingkan dengan bentuk sediaan unit tunggal (misalnya: pelet, kapsul atau tablet). Sistem penghantaran obat *controlled - release* (CRDDS) dapat memberikan pelepasan obat yang dapat diatur lokasi serta sistem pelepasannya (Shargel dan Yu, 1999).

Hal yang perlu diperhatikan pada CRDDS oral adalah bahwa obat harus memiliki penyerapan yang baik sepanjang saluran pencernaan (GIT), difusi pasif, untuk memastikan penyerapan yang berkelanjutan. Waktu rata-rata yang diperlukan untuk melintasi GIT adalah 3-4 jam, meskipun sedikit variasi ada di antara berbagai bentuk sediaan (Debjit *et.al*, 2012). Sebuah kendala utama dalam penghantaran obat oral dikontrol adalah bahwa tidak semua obat diserap merata di seluruh GIT. Beberapa obat diserap dalam bagian tertentu dari GIT saja atau diserap ke tingkat yang berbeda dalam berbagai segmen dari GIT (Alqahtani, *et.al* , 2021).

Faktor yang mempengaruhi penyerapan karena faktor fisiologis, fisikokimia, atau biokimia. PH, kelarutan, dan stabilitas obat memiliki peran penting dalam penyerapan. Kebanyakan obat diserap secara difusi pasif bentuk tak-terion, sehingga tingkat ionisasi pada berbagai pH dapat berpengaruh pada penyerapan (Yahya dan Marline, 2019). Adanya enzim tertentu pada daerah tertentu di GIT juga dapat menyebabkan variabilitas daerah dalam penyerapan obat. Banyak obat menunjukkan BA rendah karena adanya enzim dan *efflux pumps* (Jantzen dan Robinson, 1995).

4.2 Sistem Pelepasan Obat Termodifikasi

4.2.1 Kategori

Kategori untuk sediaan pelepasan obat termodifikasi (Jantzen dan Robinson, 1995) adalah :

1. Tertunda (*delayed release*), sistem ini didasarkan pada mekanisme pelepasan obat yang bergantung pada pH yang mirip dengan formulasi lapis enterik konvensional, tetapi berbeda dalam tempat/target dan karena jenis polimer enterik. Polimer yang paling umum digunakan adalah turunan dari asam akrilik dan selulosa. Polimer ini memiliki kemampuan untuk menahan dari pH rendah beberapa jam.
2. Terkontrol (*sustained release*), sistem ini berguna untuk pelepasan obat secara terkontrol baik pada waktu tertentu. Sistem ini sangat berguna dalam terapi penyakit, yang tergantung pada circadian rhythm
3. Berkelanjutan (*Continuous release*), sistem ini mencakup sistem penghantaran obat apa pun yang

mencapai pelepasan obat yang lambat dalam jangka waktu yang lama

4. Diperpanjang (*Prolong release*), bentuk sediaan yang melepaskan obat lebih lambat dari bentuk konvensional dan harus mengurangi frekuensi dosis
5. Penargetan pada Lokasi khusus (*Site specific targeting*), sistem ini mengacu pada penargetan obat langsung ke sistem biologis tertentu. Dalam hal ini target berdekatan dengan atau di organ atau jaringan yang sakit.
6. Penargetan reseptor (*Receptor targeting*), sistem penargetan pada reseptor spesifik yang memenuhi aspek penghantaran obat.

4.2.2 Keuntungan

1. Peningkatan waktu dalam jendela terapeutik karena C_{max} lebih rendah
2. Memiliki kinetika yang mirip dengan infus IV, dengan kemudahan tablet
3. Mengurangi frekuensi dosis
4. Meningkatkan kepatuhan pasien
5. Mengurangi iritasi lambung dan efek samping
6. Dimungkinkan untuk meningkatkan ketersediaan hayati
7. Meringankan risiko *dose dumping*
8. Mengurangi fluktuasi tingkat sirkulasi obat
9. Menghindari dosis malam hari
10. Efek yang lebih seragam

4.2.3 Kerugian

1. Jika dosis toksik diberikan, sulit penanganannya (butuh waktu yang lama)
2. Efek lintasan pertama yang kuat dengan tetap berada di bawah titik jenuh enzim metabolisme
3. Risiko *Dose Dumping* (perangkat pengiriman)

- gagal) dosis langsung yang besar
4. Jadwal dosis yang tidak fleksibel
 5. Biasanya tidak bisa membagi tablet

4.2.4 Alasan Pelepasan Obat Termodifikasi

Beberapa obat yang memiliki waktu paruh yang panjang, tahan lama dan harus diberikan dalam sehari untuk memenuhi kadar terapeutik obat dalam darah efek yang diinginkan. Di sisi lain, ada obat yang tidak bertahan lama, sehingga membutuhkan dosis beberapa kali dalam sehari untuk mencapai tingkat terapeutik yang diinginkan. Beberapa dosis dalam sehari membuat pasien tidak nyaman dan dapat mengakibatkan dosis yang terlewat, karena ketidakpatuhan pasien. Kelemahan lain dari dosis ganda adalah bahwa ketika dosis tidak diberikan sesuai jadwal, kadar obat yang dihasilkan membuat terapi kurang optimal. Jika dosis diberikan terlalu sering, konsentrasi toksik minimum dapat berakibat pada efek samping toksik yang dihasilkan. Jika dosis terlewatkan, kadar obat dapat berada di bawah konsentrasi efektif minimum (Selly, 1999).

4.2.5 Faktor dalam Formulasi dengan Pelepasan Termodifikasi

A. Sifat fisiokimia obat (Shargel dan Yu, 1999)

1. Kelarutan: batas kelarutan terendah untuk sediaan diketahui 0,1 mg/ml. Hal tersebut dikarenakan obat harus dalam bentuk larutan sebelum diserap. Obat yang memiliki kelarutan dalam air rendah biasanya mengalami masalah bioavailabilitas secara oral karena terbatasnya waktu transit GI dari obat yang tidak terlarut dan terbatasnya

kelarutan di tempat penyerapan. Obat yang memiliki kelarutan air yang ekstrim tidak diinginkan karena terlalu sulit untuk mengontrol pelepasan obat dari bentuk sediaan. Kelarutan yang bergantung pada pH fisiologis yaitu variasi kelarutan pada pH GI yang berbeda tidak diinginkan (misalnya Aspirin, yang kurang larut di lambung, tetapi lebih larut di usus) karena akan menghasilkan variasi laju pelarutan.

2. Koefisien partisi: karena membran biologis bersifat lipofilik, maka koefisien partisi obat sangat mempengaruhi ketersediaan hayati obat. Obat yang memiliki nilai koefisien partisi rendah akan memiliki kelarutan lipid yang sangat sedikit dan obat akan dilokalisasi pada fase air pertama yang bersentuhan misalnya asam barbiturat. Obat yang memiliki nilai koefisien partisi tinggi menyebabkan lebih banyak obat yang larut dalam lipid dan tidak akan keluar dari membran lipid setelah masuk ke dalam membran. Nilai koefisien partisi di mana aktivitas optimal diamati adalah sekitar 1000:1 dalam sistem 1-oktanol/air.
3. Stabilitas obat secara *in-vivo*: karena sebagian besar sistem penghantaran obat melalui gastroretentif dan dirancang untuk melepaskan obat selama GIT, maka obat harus stabil di lingkungan GI. Obat yang tidak stabil tidak dapat diformulasikan dengan sistem penghantaran secara oral, karena masalah bioavailabilitas. Misalnya - Nitrogliserin.
4. Ikatan obat dengan protein: efek farmakologi obat tergantung pada konsentrasi obat yang tidak terikat dari konsentrasi total dan semua obat terikat sampai batas tertentu pada protein plasma dan atau jaringan. Ikatan obat dengan protein memainkan peran penting dalam efek

terapeutiknya terlepas dari jenis bentuk sediaannya.

5. pKa dan ionisasi obat pada pH fisiologis: seperti yang kita ketahui bahwa obat dapat diabsorpsi dalam bentuk tidak terionkan. Kisaran pKa untuk obat asam di mana ionisasi terjadi pada pH sekitar 3,0 – 7,5 dan kisaran pKa obat basa ionisasi terjadi pada pH sekitar 7,0-11,0. Obat sebaiknya dalam keadaan tidak terionisasi sebesar 0,1 – 5,0%. Obat yang sebagian besar dalam bentuk terionisasi tidak baik untuk sistem penghantaran obat secara oral. Misalnya: Hexamethonium.
6. Mekanisme dan tempat penyerapan: obat yang diserap secara difusi pasif atau transport melalui pori selama berada di GIT adalah kandidat yang cocok untuk sistem penghantaran obat oral.
7. Ukuran molekul dan kemampuan difusi (Baek *et al.*, 2017): ukuran molekul yang besar adalah kandidat yang buruk untuk sistem penghantaran obat oral karena rendahnya kemampuan obat untuk menembus membran polimer. Kemampuan menembus tergantung pada ukuran dan bentuk rongga membran. Koefisien difusi obat dengan berat molekul menengah yaitu 100 hingga 400 Dalton, melalui rentang polimer fleksibel dari 10^{-6} hingga 10^{-9} cm²/detik. Untuk obat yang memiliki berat molekul > 500 Dalton, koefisien difusi sangat kurang yaitu kurang dari 10^{-12} cm²/detik. Obat-obatan sangat sulit untuk mengontrol laju pelepasan obat dari bentuk sediaan misalnya protein dan peptida.
8. Ukuran dosis (Schall R, 2012): jika suatu produk memiliki ukuran dosis > 0,5 gram, adalah kandidat yang buruk untuk sistem penghantaran obat secara oral, karena peningkatan sebagian besar obat, sehingga meningkatkan volume produk.

B. Sifat fisiologis

1. Penyerapan: Untuk sistem penghantaran obat secara oral, laju penyerapan obat (k_a) harus lebih besar daripada laju pelepasan obat (k_r) dari bentuk sediaan yaitu $k_r \ll k_a$. Beberapa kemungkinan alasan untuk tingkat penyerapan yang rendah adalah kelarutan air yang buruk, koefisien partisi kecil, hidrolisis asam, dan metabolisme atau tempat penyerapannya.
2. Distribusi: Obat dengan volume distribusi yang tinggi, mempengaruhi laju eliminasi obat, merupakan kandidat yang buruk untuk sistem penghantaran obat termodifikasi secara oral misalnya Chloroquine.
3. Metabolisme: Obat yang merupakan penginduksi metabolisme, penghambat metabolisme, mengalami *first-pass effect* adalah kandidat yang buruk karena sulit untuk mempertahankan kadar konstan dalam darah misalnya levodopa, nitrogliserin.
4. Waktu paruh obat: Obat yang memiliki waktu paruh biologis antara 2 hingga 8 jam paling cocok untuk sistem penghantaran obat modifikasi secara oral. Waktu paruh biologis < 2 jam, akan membutuhkan dosis besar. Untuk waktu paruh biologis > 8 jam formulasi obat dalam sistem penghantaran obat secara tertunda tidak diperlukan.
5. Indeks terapi: Obat dengan indeks terapeutik yang lebih sempit biasanya kandidat yang buruk untuk sistem penghantaran obat termodifikasi secara oral karena keterbatasan teknologi untuk mengontrol pelepasan obat.
6. Hubungan respons dengan konsentrasi obat dalam plasma: Umumnya respons farmakologis obat tergantung pada konsentrasi obat daripada ukuran

dan dosis. Tetapi beberapa aktivitas farmakologis obat tidak bergantung pada konsentrasi plasma, yang merupakan kandidat yang buruk untuk sistem penghantaran secara oral. Misalnya Reserpine.

7. Ketergantungan konsentrasi pada transfer obat: Transfer obat dari satu kompartemen ke kompartemen lainnya.

C. Teknik untuk Menghasilkan Pelepasan Obat Termodifikasi

Teknologi ini terutama didasarkan pada (Gabar , *et.al.*, 2018)

1. Memodifikasi disolusi obat dengan mengontrol masuknya cairan biologis ke dalam obat melalui penggunaan penyalut/ penghalang.
2. Mengontrol kemampuan difusi obat dari sediaan.
3. Reaksi/interaksi secara kimiawi antara zat aktif, zat tambahan atau cairan biologis pada organ tertentu.

Tabel 4. 1 Sistem Sediaan Pelepasan Termodifikasi

Sistem pelepasan termodifikasi	<ul style="list-style-type: none"> • Disolusi • <i>Diffusion Granules</i> • Enterik • Reservoir • Matriks <ul style="list-style-type: none"> ○ Inert ○ Dapat terkikis (erosi) ○ Membengkak (swelling/difusi) ○ Hidrofilik
--------------------------------	---

	<ul style="list-style-type: none"> • Pompa Osmotik • <i>Repeat action</i> • <i>Modified Density</i> • <i>Hydrodynamic Balanced System</i> • <i>Effervescen</i> • Mikropartikel • Resin Pertukaran Ion
Disolusi	<ul style="list-style-type: none"> • Spansule 1956 • Compazine (Antiemetik) • Sistem kapsul dengan partikel yang memiliki lapisan spesifik dan ketebalan berbeda, menghasilkan pelepasan obat yang stabil • Bahan polimer seperti Etil selulosa, Selulosa Asetat Ftalat • Formulasi partikel kecil bisa jadi sulit
<i>Diffusion Granules</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Membran kopolimer semi-permeabel yang tidak terkikis • Memungkinkan air menembus dan obat berdifusi keluar
SODA (<i>Spheroidal Oral Drug Acid</i>)	<p>Sistem Penyerapan Obat Oral Spheroidal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Membran Asam Akrilik Semi permeabel, tidak terkikis • Cardizem CD (Diltiazem) menggunakan dua jenis bahan berbeda serta ketebalan membrane yang berbeda untuk mengontrol kapan obat mulai terlepas • Verelan (Verapamil)
<i>Hydrodynamic Pillow System</i>	Biarkan SODA, yang biasanya digunakan dalam kapsul, dikompresi menjadi tablet dengan

	<ol style="list-style-type: none"> 1. Mengikuti SODAS 2. Mengembang dan berkontraksi saat dikompresi untuk mencegah kerusakan pada SODAS
Kapsul keras dengan granul lapis enterik	<ul style="list-style-type: none"> • Segera melepaskan granul • Tertunda
Sistem <i>reservoir</i>	Atau Sistem membran
Sistem Matriks	<ul style="list-style-type: none"> • Sistem Monolitik • Koefisien difusi obat dalam matriks mengontrol laju • Jenis <ul style="list-style-type: none"> ○ Dapat terkikis/erosi ○ Hidrofilik ○ Inert/<i>swelling</i>
Matriks Lilin yang Dapat Terkikis	<ul style="list-style-type: none"> • Obat yang tersuspensi dalam lemak atau lilin, <ul style="list-style-type: none"> ○ Tergantung pH ○ Tergantung enzim ○ Tergantung makanan
Matriks Inert	<ul style="list-style-type: none"> • Matriks Hidrofilik • Gradumet Ferro-Folic 500 memiliki lapisan pelepasan langsung dan lapisan matriks inert • pH Independen • Enzim independen. • Tergantung pada kelarutan dalam cairan GI • Digunakan dengan sifat obat hidrofilik • Bahan matriks

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Polietilen ○ Polivinil ○ Polimetakrilat • Dua teknik Mix
Inert Matriks dengan <i>Reservoir</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Coating Film • Obat Matriks Hidrofilik • Tablet <i>immediate release</i> sebagai <i>reservoir</i> • Tidak dapat membelah
Matriks Hidrofilik	<ul style="list-style-type: none"> • Bahan yang tidak dapat dicerna (Bahan Polimer), tetapi matriks pecah (karena untuk sifat disintegan) menjadi partikel kecil ○ Karboksimetilselelulosa ○ Hidroksipropil Metilselulosa ○ Natrium Alginat
Pompa Osmotik	<ul style="list-style-type: none"> • Membran semipermeabel hanya memungkinkan air ke dalam sistem • Tekanan yang meningkat memaksa obat keluar dari lubang • Sering digabungkan dengan pompa <i>Push</i> • Mengikuti pelepasan orde nol
<i>Repeat action</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sistem Tablet di dalam Tablet ○ Lapisan gula luar ○ Lapisan obat pelepasan segera ○ Tablet Enterik • Lapisan dalam biasanya dilepaskan 4-6 jam setelah tertelan

<i>M Density</i>	<i>Modified</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Pentenggelam (Sinker) • Dirancang untuk tetap berada di lambung hingga 12 jam • Kapsul semipermeabel ditimbang dengan <ul style="list-style-type: none"> ○ Barium Sulfat ○ Titanium oksida ○ Seng oksida ○ Serbuk Besi (tidak dapat diserap) • Obat dicampur ke dalam matriks etilselulosa, hidroksipropilslulosa atau tepung maizena untuk mengontrol
	<i>Hydrodynamic Balanced System/Floating</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Floaters</i> • Dirancang untuk mengapung, • Dikombinasikan dengan Koloid Hidrofilik seperti akasia • Mengikis
	Mikropartikel	<ul style="list-style-type: none"> • Mikropartikel dalam matriks, sebagai partikel, yang dimasukkan ke dalam kapsul • Saat air menembus membran, obat dipaksa keluar
	Ini Adhesif	<ul style="list-style-type: none"> • Tablet / pelet • Membran yang mengontrol pelepasan obat • Terkikis sepenuhnya
	Resin Pertukaran Ion	<ul style="list-style-type: none"> • Obat dilepaskan dengan paparan HCl • Stabil & enak • Membutuhkan obat yang dapat diionisasi

Sumber : (Jantzen dan Robinson, 1995)

Polimer yang biasa digunakan untuk pelepasan termodifikasi (Qiu, *et.al.*, 2000)

1. *Nonbiodegradable Hydrophobic Polymer* : Inert, Matriks dapat diambil setelah obat habis dalam kondisi utuh (*intact*), sebagai *rate-limitting step barrier* terhadap transport dan pelepasan obat dari sediaan. Contoh: *Ethyl cellulose (EC)*, *Cellulose acetate (CA)*, *Polyethylene (PE)*, *Polyvinyl chloride (PVC)*, *Polyethylene vinil acetate (PVA)*
2. *Hydrogel* : Polimer ini mengembang tetapi tidak larut bila kontak dengan air, inert, matriks dapat diambil utuh dari tempat aplikasinya, fungsinya sebagai *rate-limiting barrier* terhadap transport dan pelepasan obat dari sediaan. Contoh: *Polyhydroxyethyl methylacrylate (p-HEMA)*, *Croos-linked polyvinyl alcohol (PVA)*, *Croos-linked polyvinyl pyrrolidone (PVP)*, *Polyacrylamide*, *Dextrans*
3. *Soluble polymer* : Bahan ini mempunyai BM<75000 dalton, uncross-linked polymer, larut dalam air, kecepatan disolusi berkurang dengan naiknya BM, bahan ini dapat digunakan sendiri atau kombinasi dengan polimer hidrofobik sehingga memberikan pelepasan obat yang lebih lambat. Contoh: *Polyethyleneglycol (PEG)*, *uncross-linked PVA/PVP*, *HPMC*, *methocel*, *Copolymers of methacrylic acid acrylic, acid methyl ester (Eudragit L)*
4. *Biodegradable polymers* : Bahan ini hilang secara lambat dari tempat aplikasinya karena reaksi kimia, seperti hidrolisis, pelepasan obat dari sediaan sebagai akibat erosi permukaan Contoh : *Polylactic acid (PLA)*, *Polyglycolic acid (PGA)*, *Polycaprolactone (PCL)*, *Polyanhydrides* dan *polyorthoesters*.

4.3 Soal Latihan

Soal : Diketahui formula tablet *floating* mengandung Metoprolol , HPMC K4M, HPMC K100M, NaHCO₃, Magnesium Stearat , Microcrystalline cellulose.

1. Jelaskan penambahan bahan tambahan mana yang paling baik dalam media asam lambung dengan mempertimbangkan *swelling index*, sehingga metoprolol dapat *release* ?
2. Mengapa penambahan magnesium stearat pada formula tersebut dapat menurunkan bioavailabilitas?
3. Bahan tambahan manakah yang fungsinya sebagai pembentuk gas dengan asam lambung pada formula, jelaskan mekanisme pelepasan obat tersebut!

4.4 Ringkasan

Bentuk sediaan pelepasan yang dimodifikasi adalah sistem penghantaran obat berdasarkan formulasi dan desain produk, dengan pelepasan obat termodifikasi dibandingkan bentuk sediaan konvensional. Pelepasan obat dapat ditunda atau diperpanjang. Jadi bentuk sediaan dengan pelepasan yang dimodifikasi adalah bentuk sediaan yang ideal dan memiliki beberapa aplikasi di farmasi seperti pengurangan fluktuasi kadar darah obat, pengurangan frekuensi dosis, peningkatan kepatuhan pasien, pengurangan efek samping yang merugikan, pengurangan biaya perawatan kesehatan secara keseluruhan.

DAFTAR PUSTAKA

- Alqahtani, MS, Kazi, M, Alsenaidy, MA, Ahmad, M. (2021) 'Advances in Oral Drug Delivery', *Pharmacol*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.618411>
- Baek, J.-S. *et al.* (2017) 'Controlled-release nanoencapsulating microcapsules to combat inflammatory diseases', *Drug Design, Development and Therapy*, 11, pp. 1707–1717. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S133344>.
- Debjit Bhowmik , Harish Gopinath, B. Pragati Kumar, S. Duraivel, K.P.S.K. (2012) 'Controlled Release Drug Delivery Systems', *The Pharma Innovation*, 1(10), pp. 24–32. https://www.thepharmajournal.com/vol1Issue10/Issue_dec_2012/3.1.pdf
- Gabar v, Jozsef K, Peter V, Miklos V, et. a. (2018) 'Matrix Sytem for Oral Drug Deliver: Formulation and Drug Release', *Drug Discovery Today: Technologies*, 27, pp. 71–80. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ddtec.2018.06.009>
- Jantzen GM, Robinson J., (1995) 'Sustained and controlled-release drug delivery systems', in R.C. Banker GS (ed.) *Modern Pharmaceutics*. 3rd ed. New York, pp. 575–609. <http://dx.doi.org/10.1201/9780824744694.ch15>
- Kamboj S, G.G. (2009) 'Matrix Tablets: Essential Tools for Oral Controlled Release Dosage Forms', *Pharmainfo.net*, 7(6). https://www.researchgate.net/journal/Pharmaceutical-Reviews-1918-5561?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InB1

YmXPY2F0aW9uIiwicGFnZSI6InB1YmXPY2F0aW9uIn
19

Qiu Y, Zhang G, Wu D. (2000) *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Marcell Dekker.

Schall R (2012) 'Bioequivalence of controlled release calcium antagonists', *Clinical Pharmacokinetics*, 32, pp. 75–89. <https://doi.org/10.2165/00003088-199732010-00004>

Selly (1999) 'Controlled Drug Delivery', *Drug Dev. Ind. Pharm*, 128, p. 243. https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.researchgate.net/publication/287399962_Modified_release_dosage_forms&ved=2ahUKEwiUtOCX_LeLAXWcSWwGHddTF-QQFnoECBYQAQ&usg=AOvVaw3FPDJYYwjJt8JI3ggZGadn

Shargel L, Yu A. (1999) 'Modified Release Drug Products', in *Applied Biopharmaceuticals and Pharmacokinetics*. McGraw Hill, pp. 169–171.

Yahya El, IR, Marline, A. (2019) 'Review : Matriks Polimer yang Digunakan pada Tablet Sustained Release', *Majalah Farmasetika*, 4(3).

<https://jurnal.unpad.ac.id/farmasetika/issue/view/1260>

BAB 5

TABLET SALUT

Oleh Suwarmi

5.1 Pendahuluan

Tablet salut (*film-coated tablet*) merupakan salah satu bentuk sediaan farmasi yang paling umum digunakan untuk penghantaran obat ke dalam tubuh. Sediaan ini terdiri dari inti tablet yang dilapisi dengan lapisan tipis bahan pelapis, yang dikenal dengan "salut". Proses pembuatan tablet salut melibatkan berbagai teknik dan bahan yang harus dipilih dengan hati-hati untuk memastikan kestabilan, efektivitas, dan keamanan sediaan. Teknologi yang digunakan dalam pembuatan tablet salut juga terus berkembang, dengan tujuan untuk meningkatkan efisiensi dan kontrol pelepasan obat sesuai dengan kebutuhan terapi tertentu.

Bahan penyalut pada tablet berfungsi untuk melindungi obat dari berbagai faktor eksternal, seperti cahaya, panas, dan oksigen. Selain itu, bahan penyalut juga berfungsi untuk memperbaiki sifat fisik tablet dan meningkatkan stabilitas. Penyalutan tablet adalah suatu proses dimana lapisan bahan penyalut diaplikasikan pada permukaan suatu sediaan tablet untuk memperoleh manfaat tertentu yang utamanya berkisar dari kemudahan identifikasi produk dan meningkatkan stabilitas tablet. Proses penyalutan menggunakan

pemasukan dan pengeringan formulasi pada permukaan obat secara konsisten sehingga membentuk penyalut yang seragam. Proses penyalutan yang tidak baik akan menyebabkan kerusakan pada tablet seperti chipping, erosi, variasi warna pada tablet sehingga menyebabkan kelarutan dan stabilitas obat yang menurun.

5.3 Definisi Tablet Salut

Tablet bersalut adalah tablet kompresi/ kempa yang disalut dengan zat penyalut yang cocok untuk maksud dan tujuan tertentu. Pada penyalutan tablet digunakan tablet kempa yang disalut dengan campuran berbagai macam zat seperti damar, gom, gelatin, pengisi, gula, plastisizer, poliol, zat pewarna dan penambah rasa pada zat aktif. Bahan untuk penyalut dibuat sebagai larutan atau suspensi dalam pembawa yang mudah menguap (Charles J.P Siregar, 2010). Tujuan penyalutan tablet adalah sebagai berikut:

1. Untuk menutupi bau, warna atau rasa yang tidak sedap dari tablet
2. Untuk memberikan perlindungan fisik dan/atau kimia terhadap obat dan melindungi obat dari lingkungan eksternal (terutama udara, kelembaban, dan cahaya) sehingga stabilitas meningkat
3. Untuk memperpanjang umur simpan obat.
4. Untuk meningkatkan kemudahan menelan bentuk dosis besar.
5. Untuk mengubah dan/atau mengendalikan laju pelepasan obat seperti pada produk aksi berulang, pelepasan tertunda (berlapis enterik) dan pelepasan berkelanjutan

6. Untuk menggabungkan obat-obatan yang tidak kompatibel menjadi satu bentuk dosis tunggal
7. Meningkatkan kekuatan mekanis bentuk sediaan.
8. Memperbaiki tampilan produk dan membantu identifikasi oleh produsen, apoteker dan pasien (kebanyakan berwarna)(Basu dkk, 2013).

4.2 Jenis Tablet Salut

4.2.1 Tablet Salut Gula (*Sugar Coated Tablet*)

Pada tablet ini, tablet inti (*core tablet*) disalut dengan beberapa lapisan gula, selapis demi selapis sehingga terjadi penambahan bobot lebih dari 30% dari berat awal. Salut yang terbuat dari gula bertujuan untuk mengurangi rasa pahit dari bahan utama obat sehingga dapat lebih mudah dikonsumsi. Bahan yang biasanya digunakan untuk melapisi tablet ini yaitu polisakarida atau sukrosa.

Tujuan tablet salut gula:

- Melindungi obat dari udara, kelembapan, dan cahaya
- Menutupi bau dan rasa obat yang tidak enak
- Membuat obat lebih mudah ditelan
- Membuat penampilan tablet lebih menarik

Masalah yang muncul pada pembuatan salut gula

1. Masalah pada ketahanan tablet inti

Tablet yang pecah tidak hanya menjadi masalah karena tablet yang rusak tidak akan laku, akan

tetapi bagian pecahan bisa menempel ke permukaan tablet yang tidak rusak.

2. Permasalahan kualitas pada produk akhir

a. *Chipping* (sumbing)

Kerapuhan yang meningkat dengan penggunaan pengisi dan pigmen yang tidak larut secara berlebihan atau jumlah polimer yang rendah dan penambahan polimer yang sedikit menyebabkan lapisan penyalut yang sumbing.

b. *Cracking* (retak)

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

c. Penyalut yang tidak kering

Apabila kadar gula yang digunakan lebih dari 5 % maka penyalut tidak bias/ sulit untuk mengering.

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

Formulasi salut gula bersifat sangat lengket, terutama saat mulai mengering, sehingga tablet yang berdekatan akan lengket sesamanya. Tablet berhimpitan membentuk lapisan berganda akan menjadi masalah saat tablet yang disalut memiliki permukaan datar yang bisa dengan mudah bersentuhan satu sama lain. Permasalahan lainnya ada tablet dosis tinggi berbentuk kapsul yang memiliki dinding pinggiran tablet yang luas. Pemilihan

yang tepat dari desain punch secara efektif dapat meminimalkan masalah ini.

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

1. *Sealing (waterproofing)*

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

2. *Pelapisan dasar (subcoating)*

Pelapisan dasar digunakan untuk membulatkan tepi tablet dan meningkatkan ukuran tablet. Penyalutan

gula dapat meningkatkan berat tablet 50 – 100 %. Formulasi subcoating mengandung bahan pengisi dengan konsentrasi tinggi seperti; talkum, kalsium karbonat, kalsium sulfat, kaolin dan titanium dioksida. Selain bahan pengisi juga ada bahan pembentuk lapis tipis seperti akasia, gelatin, turunan selulosa yang berfungsi untuk meningkatkan kekuatan struktur penyalut. Lapisan dasar dipakai berturut-turut dengan cara yang sama sampai tepi tablet tertutup dan hilang, ketebalan yang diinginkan tercapai. Untuk proses penyemprotan, suatu suspensi pelapis dasar yang mengandung pengikat dan bubuk yang tidak dapat larut disemprotkan secara berselang waktu ke tumpukan tablet

3. *Smoothing process*
Proses ini adalah menghilangkan lapisan kasar yang terbentuk pada langkah 2 dengan penerapan sirup sukrosa.
4. *Colouring* (pewarnaan)
Pada proses ini digunakan pigmen berbasah dasar titanium untuk tujuan
5. *Pollishing* (pengkilapan)
Tablet salut dipoles secara efektif untuk memberikan karakteristik kilap, biasanya menggunakan beeswax, carnauba wax.
6. Pencetakan
Pada proses pencetakan diperlukan tinta yang tidak dapat dihapuskan untuk karakterisasi.

4.2.2 Tablet Salut Film

Tablet salut film adalah tablet kempa yang disalut dengan salut tipis, berwarna atau tidak dari bahan polimer yang larut dalam air yang hancur cepat di dalam saluran cerna. Untuk memberikan kekuatan lebih pada tablet, pelapisan film digunakan sebagai alternatif pelapisan gula. Tablet kempa dapat disalut dengan lapisan film yang terbentuk dari polimer atau campuran polimer agar mudah ditelan, terlindung dari pengaruh cahaya atau kelembaban, terlindung dari pengaruh asam lambung, dan mengontrol laju pelepasan obat. Polimer seperti HPC (Hidroksipropil selulosa), HPMC (Hidroksipropilmetil selulosa), dan Etil selulosa digunakan untuk teknik ini.

Beberapa keuntungan penggunaan teknologi film coating yaitu (1). waktu proses yang lebih cepat, (2) pengurangan luas area produksi, (3) peningkatan berat yang minimum, (4) otomatisasi, seiring dengan perkembangan teknologi proses penyalutan lapis tipis dapat diotomatisasi (Saifullah, 2007)

Bahan-bahan Penyalutan Lapisan Tipis (film *coating*), antara lain :

- a. Polimer, pemilihan polimer ditentukan berdasarkan kelarutannya dalam pelarut pembawa dan pengaruh polimer tersebut terhadap stabilitas bahan aktif, bersifat inert, sifat mekanik polimer serta sifat estetika polimer sesudah penyalutan (Saifullah, 2007). Polimer yang banyak digunakan untuk penyalutan ini adalah turunan dari selulosa yang memiliki berat molekul tinggi (Cole, 2001), contohnya HPMC. Beberapa alasan menggunakan

polimer HPMC yaitu (1) kelarutan polimer yang khas dalam cairan lambung-usus serta dalam sistem pelarut organik dan pelarut air, (2) tidak berpengaruh dalam kekerasan tablet dan pemakaian obat, (3) fleksibilitas, mengurangi resistensi, tidak memiliki rasa atau bau, (4) stabil terhadap panas, cahaya, udara, dan dapat disesuaikan dengan tingkat kelembaban, (5) mempunyai kemampuan untuk mencampurkan zat warna atau zat aditif lainnya kedalam lapisan tipis tanpa kesukaran (Lachman, dkk., 1994).

- b. Pelarut (Pembawa), dalam memilih pelarut atau sistem campuran pelarut, ada beberapa faktor yang harus yang dipertimbangkan. Faktor utama yang perlu dipertimbangkan ialah kemampuan pelarut untuk melarutkan polimer yang akan digunakan. Volatilitas atau kemudahan pelarut menguap perlu diperhatikan. Sifat volatilitas yang kurang baik dari pembawa selain dapat berakibat kesulitan dalam proses penyalutan juga menyebabkan proses pembentukan lapis tipis yang coherent dari bahan penyalut pada permukaan substrat sukar dikendalikan (Saifullah, 2007).
- c. Plastisizer, apabila dalam penyalutan film hanya menggunakan polimer saja akan dihasilkan lapisan film yang rapuh, mudah pecah, dan mudah terkelupas. Untuk memperbaiki hal tersebut, diperlukan plasticizer untuk mempertinggi keluwesan dan fleksibilitas dari lapisan tipis penyalut tersebut. Polietilen Glikol (PEG) bentuk padat dapat digunakan sebagai film-coating dan dapat digunakan sebagai hydrophilic polishing materials. PEG padat digunakan sebagai plasticizer

untuk membentuk lapisan penyalut dengan polimer. Pada tablet salut film penggunaan PEG bentuk cair dapat menaikkan permeabilitas airnya sehingga tablet mudah ditembus cairan tubuh kemudian pecah dan melepaskan obatnya. PEG bermanfaat sebagai plasticizer pada produk mikroenkapsulasi untuk menghindari supaya tidak pecah lapisan penyalutnya saat dikempa menjadi tablet (Rowe dkk., 2003). PEG (BM 200 sampai 600) ini berbentuk cair pada temperatur kamar dan dipakai sebagai bahan pembentuk plastik untuk larutan penyalut lapisan

4.2.3 Tablet Salut Enterik

Pada saat obat ditelan dan masuk ke dalam saluran pencernaan yaitu lambung, ada beberapa obat yang dapat rusak atau inaktif karena cairan lambung atau dapat mengiritasi mukosa lambung. Obat-obat ini perlu dilapisi dengan salut enterik untuk melindungi inti tablet sehingga tidak hancur pada lingkungan asam lambung, mencegah kerusakan bahan aktif yang tidak stabil pada pH rendah, melindungi lambung dari efek iritasi dari obat tertentu dan untuk memfasilitasi penghantaran obat yang diabsorpsi di usus (Aulton, 1988).

Salut enterik terbuat dari bahan yang tidak mudah hancur oleh asam lambung sehingga mampu melindungi obat yang sangat sensitif terhadap zat asam. Beberapa jenis obat tertentu perlu dicerna secara perlahan di usus kecil agar kinerjanya lebih efektif. Jenis obat ini tidak dianjurkan untuk dihancurkan atau dikunyah saat dikonsumsi. Tujuannya agar selaputnya tidak rusak. Bila selaput rusak, kandungannya yang

sensitif oleh zat asam dapat bereaksi dengan asam lambung. Akibatnya, efektivitas obat dapat berkurang atau bahkan menyebabkan masalah pada tubuh. Polimer yang banyak digunakan dengan tujuan salut enterik adalah selulosa asetil ptalat, polivinil asetil ptalat, dan akrilat. Polimer penyalut umumnya menggunakan pelarut organik.

4.2.5 Tablet Salut Terkompresi

Obat jenis ini dibalut oleh lapisan yang terbuat dari granula (butiran-butiran kecil) yang dikompresi ke seluruh permukaan obat. Granula digunakan agar selaput obat tidak langsung hancur secara bersamaan sehingga zat aktif yang ada di dalamnya dapat dicerna oleh tubuh secara perlahan-lahan. Jenis tablet salut selaput yang satu ini termasuk yang cukup jarang diproduksi. Biasanya, selaput granula dipakai pada obat yang kandungan bahan kimianya perlu diserap oleh tubuh sedikit demi sedikit.

Tablet salut kompresi berfungsi seperti tablet salut gula atau salut selaput yang memungkinkan salut tersebut dapat menutupi zat yang pahit, menutupi hal yang tidak menyenangkan atau tampilan tablet yang berbintik-bintik, atau menegah terjadinya iritasi lambung atau inaktivasi oleh cairan lambung (Banker and Baley, 1989)

4.3 Soal Latihan

1. Jelaskan manfaat tablet salut gula!
2. Mengapa suatu tablet perlu dibuat menjadi salut enterik?
3. Jelaskan permasalahan apa saja yang terjadi pada produk akhir tablet salut gula!

4.4 Ringkasan

Tablet bersalut adalah tablet yang disalut dengan zat penyalut yang cocok untuk maksud dan tujuan tertentu (Anonim, 1979). Bahan penyalut pada tablet berfungsi untuk melindungi obat dari berbagai faktor eksternal, seperti cahaya, panas, dan oksigen. Selain itu, bahan penyalut juga berfungsi untuk memperbaiki sifat fisik tablet dan meningkatkan stabilitas. Penyalutan tablet adalah suatu proses dimana lapisan bahan penyalut diaplikasikan pada permukaan suatu sediaan tablet untuk memperoleh manfaat tertentu yang utamanya berkisar dari kemudahan identifikasi produk dan meningkatkan stabilitas tablet.

DAFTAR PUSTAKA

- Anonim, 1979. *Farmakope Indonesia*, 3rd ed. Depes RI, Jakarta.
- Aulton, M., 1988. *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design: Health Science Book*. Churchill Livingstone, New York.
- Banker, G.S., Pick, G.E., Baley, G.I., 1989. *Pharmaceutical Dosage Forms : Tablets, Volume 1*, 2nd ed. Decker Inc, New York.
- Basu A, De A, D.S., 2013. Techniques of Tablet Coating : Concepts and Advancements : A Comprehensive review. *Rev J Pharm Pharm Sci*, **2**: 1–6.
- Charles J.P Siregar, 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*. Jakarta, EGC.
- Lachman, L., & Lieberman, H.A., 1994. *Teori Dan Praktek Farmasi Industri, Edisi Kedua*, 2nd ed. UI Press, Jakarta.
- Rowe, R.C., Sheskey, P.J., dan Owen, S.C., 2003. *Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fifth Edition*.
- Saifullah, T.N.S., 2007. *Teknologi Dan Formulasi Sediaan Tablet*. Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

BAB 6

TABLET KUNYAH DAN *EFFERVESCENT*

Oleh Yani Kresnawati

6.1 Pendahuluan

Tablet kunyah dan tablet *effervescent* merupakan bentuk sediaan obat padat yang dirancang untuk memberikan dosis obat yang tepat dan efektif serta kemudahan dalam penggunaan obat oleh pasien sehingga tujuan terapi dapat tercapai. Tablet kunyah dirancang untuk dikunyah sebelum ditelan, sehingga lebih mudah diserap oleh tubuh setelah mengalami proses penghancuran dan pencampuran dengan air liur. Bentuk sediaan ini banyak digunakan untuk pasien yang kesulitan menelan tablet atau kapsul utuh, seperti anak-anak dan lansia, serta pasien dengan gangguan menelan. Keunggulan utama dari tablet kunyah adalah kenyamanannya yang lebih tinggi serta kecepatan dalam melepaskan obat di saluran pencernaan. Tablet *effervescent* memiliki sifat larut dengan cepat dalam air, menghasilkan gas yang mengarah pada pembubaran tablet secara efisien sehingga memudahkan penggunaannya serta menghasilkan efek lebih cepat karena obat dalam bentuk larutan sehingga lebih cepat dapat diserap tubuh. Selain itu, tablet *effervescent* juga memberikan sensasi rasa yang lebih menyegarkan bagi pasien. Pada bab ini akan membahas mengenai kelebihan dan kekurangan, aplikasi dan formulasi tablet kunyah dan tablet *effervescent*.

6.2 Tablet Kunyah

Tablet kunyah adalah salah satu bentuk sediaan oral yang memiliki beberapa keunggulan, salah satunya adalah pemberian obat secara oral tanpa adanya air. Tablet kunyah adalah tablet yang dirancang untuk diproses dengan cara dikunyah dengan tujuan untuk memudahkan pelepasan bahan aktif. Tablet kunyah hancur dengan halus saat dipecah dan tidak meninggalkan rasa yang tidak enak. Tablet kunyah memudahkan proses menelan karena produk awalnya dipecah menjadi partikel-partikel di rongga mulut.

Tablet ini cocok digunakan untuk pasien yang mengalami kesulitan menelan. Kesulitan menelan (disfasia) umum terjadi pada semua kelompok usia, terutama orang tua dan anak-anak yang mengalami kesulitan saat menelan tablet atau kapsul konvensional. Selain itu karena tablet kunyah mempunyai rasa yang enak, mudah dibawa, dan mudah diberikan, tablet kunyah dapat dipasarkan ke konsumen dengan berbagai rentang usia.

Tablet kunyah memiliki keuntungan dapat diproduksi dengan bobot tablet yang besar dibandingkan dengan tablet konvensional yang biasanya kurang dari 1000 mg. Sehingga tablet dapat didesain dengan berbagai macam bentuk seperti hewan, bintang, buah-buahan untuk meningkatkan estetika dan memberikan daya tarik terhadap produk anak-anak.

Pengembangan formula tablet kunyah harus memperhatikan beberapa hal yaitu obat mudah larut, mudah diserap dalam tubuh, tidak meninggalkan rasa pahit. Oleh karena itu pemilihan bahan tambahan yang tepat harus diperhatikan dalam formulasi tablet kunyah.

6.2.1 Karakteristik Ideal Tablet Kunyah

Tablet kunyah umumnya dikunyah di mulut terlebih dahulu sebelum ditelan. Tablet kunyah memiliki beberapa karakteristik khusus, antara lain:

1. Mudah digigit
2. Memiliki rasa yang enak dan tersedia dalam berbagai rasa
3. Mampu pecah dengan cepat untuk mempercepat disolusi obat
4. Menurunkan kemungkinan esofagitis akibat obat
5. Mudah dan praktis dalam penggunaan
6. Dapat diformulasikan untuk semua dosis obat

6.2.2 Kelebihan dan Kekurangan Tablet Kunyah

Berikut adalah beberapa kelebihan dan kekurangan tablet kunyah, antara lain:

1. Kelebihan Tablet Kunyah
 - a. Bioavailabilitas yang lebih baik karena melewati fase disintegrasi sehingga mempercepat proses disolusi obat
 - b. Peningkatan penerimaan pasien dan kenyamanan pasien karena rasa yang menyenangkan
 - c. Penyerapan obat lebih cepat
 - d. Meningkatkan kepatuhan pasien dalam pengobatan
2. Kekurangan Tablet Kunyah
 - a. Mengandung zat pemanis dan perasa yang dapat menyebabkan diare, kembung, dan tukak pada rongga mulut
 - b. Memerlukan pengemasan yang tepat untuk menjaga stabilitas obat

- c. Bersifat higroskopis sehingga harus disimpan di tempat kering
- d. Biaya produksi yang mahal

6.2.3 Aplikasi Tablet Kunyah

1. Terapi lokal: tablet kunyah dapat melepaskan zat aktif secara terkontrol sehingga memberikan efek lokal dalam waktu yang lama. Contohnya adalah kuldon tablet kunyah, redoxon tablet kunyah.
2. Terapi nyeri: tablet kunyah dapat meningkatkan penyerapan zat aktif pada bukal dan menghasilkan efek yang cepat sehingga digunakan untuk pengobatan nyeri ringan, sakit kepala, nyeri otot. Contohnya: Panadol chewable, bodrexin anak, tablet antasida.
3. Terapi sistemik: tablet kunyah memberikan manfaat untuk pengiriman zat aktif secara sistemik, terutama jika zat aktif diserap melalui mukosa bukal. Contohnya: interlac kunyah, proferro tablet kunyah.
4. Terapi berhenti merokok: formulasi tablet kunyah yang mengandung nikotin digunakan sebagai alat bantu untuk berhenti merokok. Contohnya: nicotinell chewable.

6.2.4 Formulasi Tablet Kunyah

Dalam memformulasikan tablet kunyah, sangat penting mengetahui sifat fisika kimia dari zat aktif. Sifat fisika zat aktif yang perlu diketahui adalah warna dan bau, rasa after taste dan sensasi di mulut, bentuk kristal, titik lebur, kandungan lembab, kelarutan dalam air, stabilitas zat aktif. Sedangkan sifat kimia zat aktif yang harus diketahui yaitu struktur kimia, reaksi kimia, dan dosis zat aktif.

Masalah yang sering terjadi pada tablet kunyah adalah tablet lengket / timbul bercak tablet selama masa penyimpanan. Lengket yang terjadi pada tablet kunyah akan memperpendek masa masa simpan tablet. Dalam hal ini, pemilihan formula dasar tablet kunyah yang tepat akan memberikan kemudahan dalam pembuatan, menghasilkan produk yang stabil, dan peningkatan masa simpan produk.

Banyak eksipien yang digunakan dalam formulasi tablet kunyah sama dengan eksipien yang digunakan dalam tablet konvensional. Eksipien utama dalam tablet kunyah adalah pemanis dan perasa karena tablet dimaksudkan untuk dikunyah dan diperlukan untuk menutupi rasa yang tidak enak. Eksipien yang digunakan dalam formulasi tablet kunyah meliputi:

1. Bahan pengisi

Bahan pengisi ditambahkan untuk memperbesar volume dan bobot tablet. Bahan pengisi yang umumnya digunakan untuk tablet kunyah adalah manitol, sorbitol, dekstrosa, laktosa, sukrosa. Manitol lebih sering digunakan sebagai pengisi dalam formulasi tablet kunyah karena memiliki rasa manis dengan kadar kemanisan sekitar 70% dari sukrosa dan tidak memberikan efek panas. Manitol juga bersifat non higroskopis dengan kadar air yang rendah sehingga umumnya digunakan untuk formulasi obat yang sensitif terhadap kelembaban.

2. Pemanis

Pemanis merupakan eksipien utama dalam tablet kunyah yang berfungsi untuk meningkatkan rasa dan membuat produk lebih menarik. Pemanis

ditambahkan ketika bahan pengisi yang digunakan tidak sepenuhnya menutupi rasa zat aktif. Pemanis yang biasanya digunakan adalah aspartam, glisirizin, sakarin.

3. Perasa

Perasa adalah salah satu eksipien yang ditambahkan untuk memberikan rasa dan bau pada tablet. Perasa bisa berupa bahan alami atau sintesis. Bahan perasa yang populer di pasaran yaitu perasa strawberry, perasa jeruk, perasa ceri, perasa vanilla, perasa kopi, dll. Bahan perasa biasanya digunakan bersama dengan asam sitrat, gula, bahan pemanis untuk meningkatkan sensasi rasa dan mengurangi sisa rasa yang tidak enak.

4. Pewarna

Pewarna digunakan dalam pembuatan tablet kunyah dengan tujuan untuk meningkatkan daya tarik estetika bagi konsumen, menutupi warna bahan baku yang tidak seragam, melengkapi dan mencocokkan rasa yang digunakan dalam formulasi, serta membantu identifikasi produk. Pewarna yang digunakan harus pewarna yang aman digunakan untuk obat dan makanan.

5. Bahan pengikat

Bahan pengikat digunakan untuk membantu mengikat bahan-bahan dalam tablet dan untuk memastikan bahwa tablet tidak hancur selama proses produksi. Contoh bahan pengikat adalah gelatin, PVP (polivinilpirolidon), PEG (polyethylene glycol).

6. Lubrikan

Lubrikan adalah eksipien yang digunakan untuk mengurangi gesekan antara tablet dengan dinding cetakan selama proses kompresi. Pemilihan lubrikan yang tepat dan jumlah yang sesuai sangat penting untuk menghasilkan tablet kunyah yang berkualitas tinggi. Contoh lubrikan yang sesuai untuk tablet kunyah adalah magnesium stearat, asam stearat.

7. Bahan Tambahan Lainnya

Bahan tambahan seperti kalsium sulfat dapat ditambahkan sebagai bahan pengering pada formula tablet kunyah. Natrium benzoat merupakan pengawet yang umum digunakan obat-obatan dan kosmetik. Bahan lainnya seperti surfaktan contohnya SLS (sodium lauril sulfat) ditambahkan untuk membantu meningkatkan kelarutan obat dalam cairan saat dikunyah.

6.3 TABLET EFFERVESCENT

Effervescent saat ini merupakan sediaan yang populer sebagai terapi kuratif. Selain itu *effervescent* juga digunakan sebagai tindakan pemeliharaan dan pencegahan seperti suplemen multivitamin, minuman kesehatan, dan nutrasetikal dalam bentuk granul maupun tablet. Tablet dan granul *effervescent* semakin populer sebagai bentuk sediaan karena memiliki kelarutan yang cepat, mudah dalam pemberian, dan meningkatkan penyerapan obat sehingga menghasilkan respon terapeutik yang lebih cepat.

Bentuk granul dan tablet *effervescent* memberikan keuntungan terhadap zat aktif yang larut dalam air terutama zat aktif yang memiliki dosis tinggi. Obat *effervescent* untuk pemberian oral dapat mengandung lebih dari 2 gram zat aktif, dan tablet dapat berbobot hingga 5 gram dengan diameter 25 mm.

Tablet *effervescent* adalah tablet tanpa lapisan yang mengandung bahan asam dan basa karbonat yang bereaksi cepat ketika bertemu air dan menghasilkan buih-buih atau gelembung gas karbondioksida. Tablet *effervescent* cepat hancut, biasanya dalam waktu dua menit atau lebih cepat, karena adanya pelepasan gas karbondioksida. Adanya gas karbondioksida juga memberikan rasa yang enak. Tablet ini sering diresepkan untuk menghilangkan rasa sakit dan pengobatan anti inflamasi.

6.3.1 Kelebihan dan Kekurangan Tablet *Effervescent*

Berikut adalah beberapa kelebihan dan kekurangan tablet *effervescent*, antara lain:

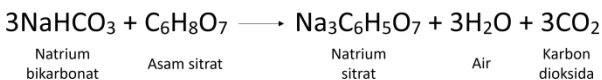
1. Kelebihan Tablet *Effervescent*
 - a. Onset aksi yang lebih cepat, *effervescent* cepat larut dan diserap oleh tubuh sehingga mempercepat penyerapan obat dan respon terapeutik.
 - b. Bioavailabilitas yang lebih baik.
 - c. Meningkatkan kepatuhan pasien terutama pasien yang susah menelan obat karena mudah dikonsumsi dan memiliki rasa yang lezat.
 - d. Mengurangi iritasi gastrointestinal yang disebabkan oleh beberapa obat.

- e. Portabilitas yang lebih baik, dibandingkan dengan bentuk sediaan cair, effervescent lebih mudah disimpan dan dibawa karena bentuknya lebih ringkas.
 - f. Memungkinkan kombinasi beberapa zat aktif yang sesuai secara terapeutik karena ukuran tablet yang relatif besar.
2. Kekurangan Tablet *Effervescent*
- a. Rasa yang tidak diinginkan yang berasal dari zat aktif tertentu.
 - b. Biaya produksi relatif tinggi karena sebagian besar eksipien harganya mahal dan membutuhkan fasilitas manufaktur yang khusus.
 - c. Tablet *effervescent* harus dikemas dengan kemasan yang tepat karena sangat dipengaruhi oleh kelembaban dan suhu

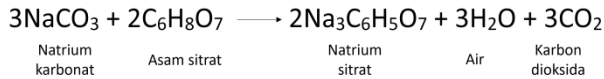
6.3.2 Reaksi *Effervescent*

Pembentukan buih-buih/gelembung gas dalam cairan pada *effervescent* berasal dari reaksi kimia.

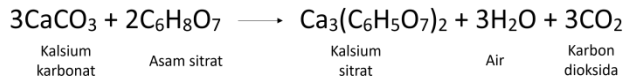
1. Reaksi asam sitrat dengan natrium bikarbonat, reaksi *effervescent* ini yang paling sering digunakan dalam formulasi tablet *effervescent*. Dalam reaksi ini, 1 mol asam sitrat bereaksi dengan 3 mol garam natrium bikarbonat dengan adanya air, menghasilkan 1 mol natrium sitrat sebagai produk, 3 mol CO₂ dalam bentuk *effervescent* dan 3 mol air sebagai produk sampingan.



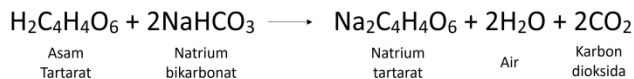
2. Reaksi asam sitrat dengan natrium karbonat, 2 mol asam sitrat bereaksi dengan 3 mol garam natrium karbonat dengan adanya air, menghasilkan 2 mol natrium sitrat sebagai produk, 3 mol CO₂ sebagai buih dan 3 mol air sebagai produk sampingan.



3. Kalsium karbonat memiliki kelarutan yang buruk di dalam air, tetapi ketika bereaksi dengan asam sitrat hasilnya larut dalam air sehingga dapat digunakan dalam formulasi tablet *effervescent*. Dalam reaksi ini, 2 mol asam sitrat bereaksi dengan 3 mol kalsium karbonat dengan adanya air, menghasilkan 1 mol kalsium sitrat sebagai produk, 3 mol CO₂ sebagai buih dan 3 mol air sebagai produk sampingan.



4. Asam tartarat memiliki sifat lebih mudah larut dalam air dibandingkan asam sitrat sehingga banyak digunakan dalam formulasi tablet *effervescent*. Dalam reaksi ini, 1 mol asam tartarat bereaksi dengan 2 mol natrium bikarbonat dengan adanya air, menghasilkan 1 mol natrium tartrat sebagai produk, 2 mol CO₂ sebagai buih dan 2 mol air sebagai produk sampingan.



6.3.3 Formulasi Tablet *Effervescent*

Pada formulasi tablet *effervescent*, ada beberapa zat aktif yang dirancang untuk diformulasikan dalam bentuk sediaan *effervescent*, antara lain:

1. Zat aktif yang sulit dicerna atau rusak di lambung, contohnya adalah kalsium karbonat. Kalsium karbonat akan melepaskan gas CO₂ pada lambung sehingga menyebabkan konstipasi. Pada sediaan *effervescent*, kalsium karbonat akan larut sempurna sebelum diabsorpsi sehingga tidak melepaskan gas CO₂ dalam lambung.
2. Zat aktif yang sensitif terhadap pH seperti asam amino dan antibodi. Dalam pH lambung, zat aktif tersebut akan mengalami denaturasi dan menyebabkan tidak memiliki aktivitas biologi. Karbonasi *effervescent* bersifat sebagai buffer untuk meningkatkan pH lambung dan menginduksi pengosongan lambung lebih cepat, sehingga absorpsi zat aktif lebih maksimal.
3. Zat aktif yang sensitif terhadap cahaya, kelembaban, dan udara seperti multivitamin. Proses produksi dan pengemasan *effervescent* mensyaratkan tingkat kelembaban yang rendah, serta pengemasan dengan aluminium sehingga zat aktif akan tetap stabil.
4. Zat aktif yang memerlukan dosis tinggi, umumnya tablet *effervescent* memiliki ukuran yang lebih besar dibandingkan tablet konvensional sehingga memungkinkan zat aktif yang memiliki dosis besar atau kombinasi zat aktif diformulasikan dalam sediaan tablet *effervescent*.

Dalam pemilihan zat aktif, kadar air merupakan faktor penting karena dapat mengganggu kompresibilitas dan stabilitas obat. Zat aktif dengan kadar air rendah dapat mencegah reaksi *effervescent* dini selama proses produksi atau setelah pengemasan. Aspek penting lainnya adalah kelarutan dan kecepatan kelarutan zat aktif, karena *effervescent* harus larut dengan cepat. Jika komponen tablet tidak larut reaksi *effervescent* tidak akan terjadi.

Pemilihan eksipien untuk tablet *effervescent* bergantung pada berbagai faktor, termasuk sifat zat aktif, dosis yang diinginkan, profil pelepasan, dan teknologi pembuatan. Eksipien yang tepat dalam formulasi tablet *effervescent* akan menghasilkan tablet yang berkualitas. Eksipien yang digunakan dalam formulasi tablet *effervescent* antara lain:

1. Sumber asam

Komponen asam merupakan komponen yang penting pada *effervescent* untuk menghasilkan buih-buih. Asam makanan seperti asam sitrat, asam tartarat, asam askorbat, asam malat, dan asam fumarat adalah jenis asam yang sering digunakan. Asam-asam ini lebih disukai karena rasanya yang enak, tidak berbau, harganya murah, dan tidak membutuhkan proses penanganan yang sulit. Asam sitrat baik dalam bentuk hidrat maupun anhidrat adalah sumber asam yang paling banyak digunakan.

2. Sumber basa

Sumber basa yang biasa digunakan adalah karbonat. Karbonat adalah komponen yang penting dalam formulasi tablet *effervescent* untuk menghasilkan buih, selain itu juga dapat mempengaruhi stabilitas

tablet. Natrium bikarbonat dan natrium karbonat paling umum digunakan sebagai sumber basa. Natrium bikarbonat khususnya lebih disukai karena reaktivitasnya yang lebih tinggi sehingga menghasilkan efek buih yang lebih kuat.

3. Pengikat

Penggunaan bahan pengikat diperlukan untuk menghasilkan tablet *effervescent* dengan kekerasan yang diinginkan. Pengikat yang paling umum digunakan dalam tablet *effervescent* adalah polivinilpirolidon (PVP) karena sifat pengikatannya yang kuat dengan konsentrasi yang rendah.

4. Lubrikan

Pemilihan pelumas yang tepat sangat penting pada formulasi tablet *effervescent*. Banyak pelumas yang memiliki kelarutan rendah pada air, sehingga menghambat disintegrasi tablet, dan juga tablet *effervescent* harus menghasilkan larutan yang bening dan transparan tanpa residu. Natrium benzoate, natrium asetat, carbowax 400, L-leusin adalah lubrikan yang dapat digunakan pada tablet *effervescent*.

5. Pengisi

Bahan pengisi berfungsi untuk menambah berat dan meningkatkan keseragaman bobot tablet *effervescent*. Pengisi dapat berupa laktosa, sorbitol, atau glukosa yang juga berfungsi memberikan rasa manis pada tablet.

6. Bahan tambahan lainnya

Sejumlah kecil eksipien ditambahkan dalam formulasi tablet *effervescent*. Perasa buah-buahan

seperti lemon, jeruk, dan sari buah lainnya yang larut dalam air ditambahkan untuk memberikan rasa yang enak. Pemanis seperti sorbitol, sukrosa, aspartame, stevia, dan sakarin ditambahkan untuk mendapatkan rasa manis yang diinginkan. Surfaktan atau zat antibusa seperti setostaeril alkohol juga dapat ditambahkan untuk mencegah terbentuknya busa.

Pembuatan tablet *effervescent* memerlukan kondisi lingkungan yang terkendali. Suhu dan kelembaban harus diatur untuk mencegah bahan-bahan menyerap kelembaban dan memicu reaksi asam dan basa sehingga menghasilkan CO₂. Syarat kelembaban relatif ruangan untuk pembauatan tablet *effervescent* adalah $\leq 25\%$ dan suhu ruangan kurang dari 25° C. Tablet *effervescent* dapat dibuat dengan metode granulasi. Proses granulasi bisa dilakukan dengan granulasi satu langkah menggunakan air atau pelarut organik, atau bisa juga granulasi dua Langkah seperti granulasi fase asam dan basa secara terpisah.

6.4 Latihan Soal

1. Mengapa tablet kunyah memiliki bioavailabilitas yang lebih tinggi dibandingkan tablet konvensional?
2. Sebutkan 2 eksipien yang merupakan eksipien utama dalam tablet kunyah dan jelaskan alasannya!
3. Bagaimana reaksi kimia asam sitrat dan natrium bikarbonat untuk menghasilkan gas CO₂?
4. Salah satu keuntungan tablet *effervescent* adalah memungkinkan kombinasi dari beberapa zat aktif, mengapa hal tersebut bisa terjadi?

5. Mengapa tablet effervescent cocok diformulasikan untuk obat yang sensitif terhadap cahaya, kelembaban, dan udara?

6.5 Ringkasan

Tablet kunyah adalah tablet yang dirancang untuk diproses dengan cara dikunyah dengan tujuan untuk memudahkan pelepasan bahan aktif. Tablet kunyah memiliki keuntungan yaitu bioavailabilitas yang lebih baik karena melewati fase disintegrasi, tetapi juga memiliki kekurangan bersifat higroskopis sehingga memerlukan pengemasan dan penyimpanan yang tepat untuk menjaga stabilitas obat. Komponen eksepian dalam tablet kunyah yaitu pengisi, pemanis, perasa, pewarna, pengikat, pelubrikan, dan eksepian lainnya.

Tablet *effervescent* adalah tablet tanpa lapisan yang mengandung bahan asam dan basa karbonat yang bereaksi cepat ketika bertemu air dan menghasilkan buih-buih atau gelembung gas karbondioksida. Komponen penting dalam formulasi tablet *effervescent* adalah sumber asam dan basa. Suhu dan kelembaban harus diatur dalam proses pembuatan tablet *effervescent*.

DAFTAR PUSTAKA

- Antil, A., Dahiya, M., Tomar, D., 2023. An Overview on Efficacy of Chewable Tablets in Improving Oral Drug Delivery. *Syst. Rev. Pharm.* 14, 571–577. DOI: 10.31858/0975-8453.14.9.571-577
- Bhusnure, O.G., Sheikh, F.E., Suave, B.K., Kavale, B.S., Sayyed, R.A., Hucche, B.S., 2015. Formulation Strategies for Taste-Masking of Chewable Tablets. *Indo Am. J. Pharm. Res.* 5(12), 3836–3849.
- Dahiya, J., Jalwal, P., Singh, B., 2015. Chewable Tablets: A Comprehensive Review. *Pharma Innov. J.* 4(1), 100–105.
- Jadhav, S., Gangurde, A., 2023. A Bird Eye View on Effervescent Drug Delivery System. *Int. J. Drug Deliv. Technol.* 13(3), 1046–1058. <https://doi.org/10.25258/ijddt.13.3.45>
- Mahdiyyah, M., Puspitasari, I.M., Putriana, N.A., Syamsunarno, M.R.A., 2020. Review: Formulasi dan Evaluasi Sediaan Oral Effervescent. *Maj. Farmasetika* 5, 191–203. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v5i4.27278>
- Manohar, B.D., Shivaji, L.P., 2024. A Review on Effervscent Tablets. *Int. J. Res. Publ. Rev.* 5(1), 41-46.
- Nyamweya, N.N., Kimani, S.N., 2020. Chewable Tablets: A Review of Formulation Considerations. *Pharm. Technol.* 44, 38–44.
- Patel, S.G., Siddaiah, M., 2018. Formulation and evaluation of effervescent tablets: a review. *J. Drug Deliv. Ther.* 8(6), 296–303. <https://doi.org/10.22270/jddt.v8i6.2021>
- Rodríguez-Pombo, L., Awad, A., Basit, A.W., Alvarez-Lorenzo, C., Goyanes, A., 2022. Innovations in Chewable Formulations: The Novelty and Applications of 3D Printing in Drug Product Design. *Pharmaceutics* 14(8).

<https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081732>

Sahil, D. and Neelam, P. 2024. A Review On Effervescent Tablets. International Journal of Creative Research Thoughts (IJCRT). 12(2), 829–841.

Vanhere, K.G., Derle, D.V., Khatale, S.B., Nangude, S.L., 2023. A Comprehensive Review on Effervescent Tablets. J. Drug Deliv. Ther. 13(7), 141–150. <https://doi.org/10.22270/jddt.v13i7.6120>

BIODATA PENULIS

apt. Ungsari Rizki Eka Purwanto, M.Sc.

Dosen Program Studi S1 Farmasi

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang

Penulis lahir di Balikpapan pada tanggal 22 Februari 1990. Saat ini, penulis merupakan mahasiswa doktoral di *School of Pharmacy, Queen's University Belfast, United Kingdom* (2024-sekarang). Sebelumnya, penulis menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi dan Profesi Apoteker di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang, serta meraih gelar Magister Sains di bidang Farmasi dari Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Minat penelitian penulis berada dalam bidang formulasi serta *bio-nano science and technology*, khususnya pada sistem penghantaran obat seperti sistem penghantaran obat transdermal, topikal dan oral. Dalam lima tahun terakhir, fokus penelitian mencakup desain produk berbasis bahan alam dalam bentuk liposom, mikropartikel, nanopartikel, serta kosmetik. Penulis mengampu beberapa mata kuliah yang termasuk dalam minat teknologi farmasi.

BIODATA PENULIS



apt. Tris Harni Pebriani, M.Pharm.Sci.

Dosen Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang

Penulis lahir di Ambarawa tanggal 25 Februari 1988. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker Stifar Yayasan Pharmasi Semarang. Telah menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi hingga Profesi Apoteker di Stifar Yayasan Pharmasi Semarang pada tahun 2011 serta pendidikan S2 Farmasi di Universitas Gadjah Mada Yogyakarta pada tahun 2020. Saat ini penulis mengampu mata kuliah khususnya di bidang formulasi dan teknologi sediaan farmasi, aktif menulis artikel di jurnal ilmiah serta melaksanakan pengabdian masyarakat.

BIODATA PENULIS

Dr. apt. Intan Martha Cahyani, M.Sc.

Dosen Program Studi S1 Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang

Penulis lahir di Kendal tanggal 5 Maret 1983. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi. Menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi dan Pendidikan Profesi Apoteker pada tahun 2006 dan 2007 di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang. Gelar Magister (S2) dan Doktoral (S3) diperoleh dari Program Pascasarjana Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Penulis konsen pada bidang minat teknologi farmasi dengan mengampu mata kuliah Formulasi Teknologi Sediaan (FTS) steril dan non-steril, biofarmasetika, teknologi sediaan bahan alam, dan farmasetika.

BIODATA PENULIS



Dr. apt Endang Diyah Ikasari, M.Si

Dosen Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang

Penulis lahir di Tegal tanggal 18 Januari 1976. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Fakultas Farmasi dan menyelesaikan program profesi apoteker pada tahun 2000. Program S2 dan S3 pada fakultas yang sama dengan fokus di bidang Teknologi Farmasi.

BIODATA PENULIS

Dr. Apt. Suwarmi, M.Sc.
Dosen Program Studi S1 Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi

Penulis lahir di Cilacap tanggal 7 Januari 1970. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Fakultas Farmasi Universitas Surabaya (UBAYA) dan melanjutkan Program Studi Magister Farmasi Saintek (S2) dan Program Doktor Ilmu Farmasi (S3) Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Riwayat mengajar penulis mata kuliah teknologi farmasi, Formulasi Teknologi Sediaan (FTS) steril, kosmetikologi dan farmasi fisika.

BIODATA PENULIS



apt. Yani Kresnawati, M.Pharm.Sci.

Dosen Program Studi D3 Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang

Penulis lahir di Semarang tanggal 21 Januari 1989. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi D3 Farmasi Stifar Yayasan Pharmasi Semarang. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi hingga Profesi Apoteker di Stifar Yayasan Pharmasi Semarang pada tahun 2011, serta menyelesaikan pendidikan S2 Farmasi di Universitas Gadjah Mada Yogyakarta pada tahun 2020. Saat ini penulis mengampu mata kuliah khususnya di bidang formulasi dan teknologi sediaan farmasi. Aktif menulis artikel di jurnal ilmiah serta melaksanakan pengabdian masyarakat.

TABLET

by INTAN MARTHA CAHYANI

Submission date: 13-Feb-2025 12:02PM (UTC+0700)

Submission ID: 2587333235

File name: NASKAH_BUKU_TABLET.docx (1.25M)

Word count: 16401

Character count: 105653

BAB 1

PRAFORMULASI

Oleh Ungsari Rizki Eka Purwanto

1.1 Pendahuluan

Studi praformulasi adalah tahap awal dalam pengembangan farmasi yang bertujuan untuk memahami karakteristik fisikokimia dan biofarmasetik dari zat aktif farmasi (*Active Pharmaceutical Ingredient, API*) sebelum diformulasikan menjadi bentuk sediaan akhir, seperti tablet. Tahap ini bertujuan untuk memastikan kestabilan, kompatibilitas, dan efektivitas API dalam formulasi yang dikembangkan (Aulton & Taylor, 2013)

Pada tahap praformulasi, berbagai parameter penting dipelajari, termasuk sifat fisik (seperti bentuk kristal, ukuran partikel, dan higroskopisitas), sifat kimia (seperti stabilitas dalam berbagai kondisi pH dan interaksi dengan eksipien), serta sifat biofarmasetik, seperti kelarutan dan permeabilitas (Brahmankar & Jaiswal, 2005). Pemahaman yang mendalam terhadap parameter ini membantu dalam perancangan formulasi yang optimal, meningkatkan efikasi, dan mengurangi risiko kegagalan selama tahap formulasi dan produksi.

Keberhasilan pengembangan produk farmasi bergantung pada pemahaman dasar terhadap proses manufaktur yang kritis, terutama yang berpotensi mempengaruhi integritas struktural dan aktivitas biofarmasi. Untuk memilih formulasi dan rute pemberian obat yang paling sesuai, beberapa aspek perlu dinilai terlebih dahulu, seperti sifat API, indikasi terapeutik yang diusulkan, persyaratan atau keterbatasan obat, serta

karakteristik populasi pasien yang menjadi target. Selain itu, studi praformulasi juga mencakup analisis kompatibilitas antara API dan excipien. Kompatibilitas yang baik antara API dan excipien sangat penting untuk memastikan stabilitas dan efektivitas produk akhir.

Dengan demikian, studi praformulasi merupakan langkah kritis dalam pengembangan farmasi yang bertujuan untuk memastikan bahwa tablet yang dihasilkan memiliki kualitas yang optimal, stabilitas yang baik, dan ketersediaan hayati yang sesuai dengan kebutuhan terapi.

1.2 Studi Praformulasi

1.1.1 Informasi dasar tentang bahan obat

Bahan obat merupakan komponen utama dalam suatu sediaan farmasi yang berperan dalam menghasilkan efek terapi yang diinginkan. Informasi dasar mengenai bahan obat mencakup beberapa aspek penting, yaitu:

1. Struktur Kimia dan Sifat Fisikokimia

Struktur kimia suatu bahan obat menentukan sifat fisikokimianya, seperti kelarutan, stabilitas, dan interaksi dengan target biologis. Identifikasi struktur kimia dilakukan melalui berbagai teknik analisis, seperti spektroskopi inframerah (IR), resonansi magnetik nuklir (NMR), dan kristalografi sinar-X.

2. Sifat Fisikomekanik

Sifat fisikomekanik mencakup beberapa faktor penting, seperti ukuran partikel, luas permukaan, sifat higroskopisitas, aliran serbuk, karakteristik pengempaan, dan bobot jenis.

3. Kemurnian

Kemurnian bahan obat sangat penting untuk memastikan efektivitas dan keamanan penggunaannya. Pengujian kemurnian dilakukan dengan metode analisis seperti kromatografi cair kinerja tinggi (HPLC), kromatografi gas (GC), dan spektrofotometri. Adanya pengotor atau produk

degradasi dalam bahan obat dapat mempengaruhi stabilitas serta potensi efek samping.

4. Efek Terapi

Efek terapi bahan obat merujuk pada manfaat farmakologis yang dihasilkan dalam tubuh. Setiap bahan obat memiliki mekanisme kerja tertentu yang berinteraksi dengan reseptor atau sistem biologis untuk mengatasi suatu kondisi medis. Efek terapi dapat bervariasi tergantung pada faktor seperti dosis, rute pemberian, dan kondisi pasien.

5. Dosis

Dosis merupakan jumlah bahan obat yang diberikan untuk mencapai efek terapi yang optimal tanpa menimbulkan toksisitas. Penentuan dosis didasarkan pada studi farmakokinetik dan farmakodinamik, yang mencakup aspek seperti absorpsi, distribusi, metabolisme, dan ekskresi obat dalam tubuh. Dosis juga dapat disesuaikan berdasarkan faktor individu seperti usia, berat badan, dan kondisi kesehatan pasien.

Di Indonesia, pedoman dosis obat mengacu pada Farmakope Indonesia yang dikeluarkan oleh Departemen Kesehatan Republik Indonesia. Farmakope Indonesia menetapkan standar kualitas obat serta batasan dosis yang aman. Selain itu, beberapa kelompok pasien memiliki panduan dosis khusus, misalnya dosis anak-anak yang menggunakan pendekatan mg/kg berat badan atau mg/m² luas permukaan tubuh, karena metabolisme obat berbeda dengan orang dewasa.

6. Organoleptis

Dalam konsep organoleptik, penting untuk memulai tahap preformulasi dengan mendeskripsikan zat aktif, mencatat ciri-ciri seperti warna, bau, dan rasa zat tersebut menggunakan istilah deskriptif yang tepat.

7. Ukuran Partikel

Berbagai sifat kimia dan fisik dari zat aktif dipengaruhi oleh ukuran dan bentuk partikel. Partikel yang sangat halus memang lebih sulit untuk

ditangani, namun per⁴masalahan ini dapat diatasi dengan membuat dispersi padat menggunakan pembawa seperti polimer larut air. Ukuran partikel berhubungan erat dengan stabilitas, di mana partikel halus cenderung lebih rentan terhadap paparan oksigen, panas, cahaya, kelembapan, dan interaksi dengan ⁴eksipten dibandingkan dengan partikel yang lebih kasar. Bentuk partikel juga mempengaruhi aliran serta efisiensi pencampuran serbuk dan granul.

8. Karakteristik Biofarmasetika

The Biopharmaceutics Classification System (BCS) dikembangkan untuk mengklasifikasikan obat berdasarkan kelarutan dalam air dan permeabilitas usus. Sistem ini membagi obat menjadi empat kelas:

Kelas I : Kelarutan tinggi dan permeabilitas tinggi, yang berarti obat dapat diserap dengan baik dan memiliki ketersediaan hayati yang tinggi.

Kelas II : Kelarutan rendah tetapi permeabilitas tinggi, sehingga penyerapan obat bergantung pada tingkat disolusi.

Kelas III : Kelarutan tinggi tetapi permeabilitas rendah, di mana absorpsi dapat dibatasi oleh transportasi melalui membran usus.

Kelas IV : Kelarutan rendah dan permeabilitas rendah, yang biasanya memiliki bioavailabilitas yang rendah dan tantangan besar dalam formulasi.

Dengan mempertimbangkan klasifikasi BCS, formulasi sediaan farmasi dapat dioptimalkan untuk meningkatkan disolusi dan penyerapan obat, sehingga efektivitas terapi dapat dimaksimalkan (Samineni et al., 2022).

9. Kompatibilitas dengan Eksipten

Kompatibilitas antara bahan API dan eksipten merupakan faktor penting dalam formulasi tablet. Eksipten tidak hanya berfungsi sebagai bahan tambahan, tetapi juga dapat mempengaruhi stabilitas, efektivitas, dan keamanan obat. Ketidakcocokan antara API dan eksipten dapat menyebabkan berbagai masalah, seperti degradasi obat, perubahan profil pelepasan zat aktif, serta munculnya efek samping yang tidak diinginkan.

Faktor-faktor yang dapat menyebabkan interaksi antara API dan excipien meliputi reaktivitas kimia, higroskopisitas, perubahan pH sistem, serta interaksi fisik. Reaksi kimia dapat terjadi antara API dan excipien, seperti hidrolisis, oksidasi, atau reaksi Maillard, yang umumnya terjadi antara senyawa amina dan gula reduksi. Excipien yang bersifat higroskopis dapat menyerap air dari lingkungan, yang berisiko menyebabkan degradasi API yang sensitif terhadap kelembapan. Selain itu, beberapa excipien dapat mengubah pH lingkungan tablet, yang pada akhirnya memengaruhi stabilitas API. Interaksi fisik juga perlu diperhatikan, karena API dan excipien dapat membentuk kompleks yang mengubah kelarutan atau pelepasan obat.

1.1.2 Tahapan Studi Praformulasi



Gambar 1. Langkah-Langkah dalam Menentukan Metode Pembuatan Sediaan Farmasi

Gambar 1 menunjukkan tahapan-tahapan yang harus dipertimbangkan dalam menentukan metode pembuatan sediaan farmasi yang tepat. Langkah pertama adalah mempersiapkan data dan mengkaji

literatur mengenai zat aktif yang akan diformulasi untuk memastikan pemahaman yang mendalam terkait sifat dan karakteristik zat tersebut. Selanjutnya, Anda bisa menentukan target penghantaran obat yang ingin dicapai, seperti penghantaran lokal atau sistemik, serta pemilihan jenis sediaan yang sesuai dengan kelompok usia pengguna (misalnya tablet untuk dewasa atau anak-anak). Setelah itu, lakukan studi pustaka tentang berbagai metode pembuatan sediaan yang relevan, termasuk detail langkah-langkah yang diperlukan. Sangat penting untuk memastikan bahwa setiap langkah yang diambil tidak akan mengurangi efikasi dan stabilitas zat aktif. Terakhir, Anda bisa menentukan eksipien yang kompatibel dan mendukung stabilitas serta efektivitas zat aktif dalam formulasi tablet.

Tahapan praformulasi ini adalah tahap yang krusial dalam pembuatan tablet, di mana sifat fisik dan kimia dari zat aktif dievaluasi untuk menentukan metode pembuatan yang paling tepat. Sebagai contoh, saat zat aktif memiliki sifat tidak tahan terhadap pemanasan dan kelembapan maka metode pembuatan tablet granulasi kering dapat digunakan. Pada metode ini, bahan aktif dicampurkan dalam kondisi kering dengan bahan pengikat, lalu dipadatkan menggunakan tekanan tinggi. Metode granulasi kering menghindari kelembapan dan suhu tinggi, yang memungkinkan formulasi tablet untuk mengatasi masalah degradasi zat aktif yang sensitif.

Pemilihan metode yang tepat sangat bergantung pada sifat bahan aktif yang akan diformulasi, sehingga tahap praformulasi menjadi sangat penting untuk memastikan tablet yang dihasilkan memiliki kualitas yang optimal dan stabil.

1.3 Bahan Tambahan (Eksipien) Sediaan tablet

Efektivitas obat tidak hanya bergantung pada komponen aktif dan proses pembuatannya, tetapi juga pada peran eksipien (bahan tambahan). Eksipien diakui sebagai elemen penting dalam formulasi obat, bahkan membentuk sekitar 80–90% dari produk akhir. Kemajuan pesat dalam sistem penghantaran obat, serta perkembangan di bidang ilmu biologi

farmasi dan teknologi farmasi, telah meningkatkan minat terhadap penggunaan dan fungsi eksipien, terutama dalam bentuk sediaan padat (Pockle et al., 2023).

Eksipien adalah komponen non-aktif dalam formulasi farmasi yang berfungsi sebagai pembawa atau penunjang zat aktif dalam suatu bentuk sediaan. Dalam tablet, eksipien memiliki peran yang sangat penting dalam menentukan sifat fisik, stabilitas, dan efektivitas obat. Eksipien dapat mempengaruhi kecepatan pelepasan zat aktif, bioavailabilitas, dan kenyamanan penggunaan oleh pasien. Oleh karena itu, pemilihan eksipien yang tepat sangat krusial dalam formulasi tablet (Maclean et al., 2022; Pockle et al., 2023).

Berbagai sumber dapat diakses untuk mendapatkan data mengenai jenis, fungsi, serta potensi efek samping dari eksipien. Berikut adalah beberapa referensi utama yang dapat digunakan untuk mencari informasi mengenai eksipien dalam produk farmasi:

- a) Beberapa farmakope, seperti *US Pharmacopoeia* dan *British Pharmacopoeia* menyediakan monografi untuk berbagai eksipien. Namun, tidak semua eksipien tercantum dalam dokumen ini karena ada perusahaan yang tidak mengungkapkan informasi terkait demi menjaga hak kepemilikan data.
- b) Buku *Handbook of Pharmaceutical Excipients* mencakup monografi dari 340 eksipien, di mana setiap monografi memiliki bagian khusus mengenai keamanan, termasuk laporan reaksi merugikan yang pernah terjadi.
- c) Buku referensi farmasi *Martindale* juga memuat informasi keamanan eksipien dan menjadi sumber bagi apoteker di rumah sakit maupun komunitas. Setiap monografi eksipien dalam *Martindale* mencakup bagian yang merangkum efek samping berdasarkan literatur ilmiah.

- d) *Leaflet Consumer Medicine Information/ Medicine Finder* yang dapat tersedia secara online (misalnya di <https://www.nps.org.au/medicine-finder>), mencantumkan daftar excipien yang terdapat dalam suatu obat.

1 1.3.1 Jenis dan Fungsi Excipien dalam Tablet

Excipien tablet dapat dikategorikan berdasarkan fungsinya dalam formulasi, yaitu:

1. Pengisi (Diluents)

Pengisi digunakan untuk meningkatkan volume tablet sehingga mencapai ukuran yang sesuai untuk dikonsumsi. Berdasarkan kelarutannya, bahan pengisi dapat dibagi menjadi tiga kategori (Yu & Hoag, 2024):

- a) Diluents dengan kelarutan rendah, seperti selulosa dan garam kalsium (kalsium fosfat, kalsium karbonat).
- b) Diluents yang larut dalam air, misalnya mannitol dan laktosa.
- c) Diluents yang hanya sebagian larut, seperti pati jagung yang telah mengalami pregelatinisasi.

2. Pengikat (Binders)

Bahan pengikat berperan penting dalam proses granulasi dan cetak langsung, karena membantu meningkatkan daya adhesi partikel serbuk sehingga membentuk massa yang lebih padat dan stabil. Berdasarkan asalnya, bahan pengikat dapat diklasifikasikan ke dalam tiga kelompok utama.

Bahan pengikat alami, yang berasal dari sumber alam dan sering digunakan dalam formulasi farmasi, seperti akasia, gelatin, tragakan, amilum, gom, dan pektin. Bahan pengikat sintetik, yang merupakan polimer buatan dengan sifat fungsional yang dapat disesuaikan, termasuk hidroksipropil metil selulosa (HPMC), polivinil pirolidon (PVP), polietilen glikol (Mandakhalikar et al.), serta natrium karboksimetil selulosa (CMC-Na). Bahan pengikat dari golongan gula, seperti sukrosa dan larutan glukosa, yang sering digunakan untuk meningkatkan kohesi dalam tablet.

3. Penghancur (Disintegrants)

Penghancur digunakan untuk membantu tablet terurai dengan cepat dalam saluran pencernaan sehingga zat aktif dapat dilepaskan. Contoh penghancur yang sering digunakan:

- a) Pati, dimana dapat ditambahkan dalam bentuk serbuk sebesar 3-15% atau dalam bentuk pasta 5-25% (Rowe et al., 2012)
- b) Sodium Starch Glycolate (2-8%)
- c) Croscarmellose Sodium (0.5-5%)
- d) Crospovidone (2-5%)

4. Pelincir (Lubricants)

Pelincir digunakan untuk mengurangi gesekan antara partikel tablet dan alat pencetak tablet. Beberapa contoh pelincir:

- a) Magnesium Stearat (0.25-2%)
- b) Stearic Acid (1-5%)
- c) Talc (1-10%)
- d) Sodium Lauryl Sulfate (0.5-2%)

5. Glidan (Glidants)

Glidan digunakan untuk meningkatkan aliran serbuk selama proses granulasi dan pencetakan tablet. Contoh glidan yang umum digunakan:

- a) Colloidal Silicon Dioxide (0.1-2%)
- b) Talc (1-10%)
- c) Cornstarch (5-10%)

6. Zat Pewarna dan Pemanis

Zat pewarna digunakan untuk membedakan jenis tablet berdasarkan dosis atau kandungan zat aktifnya, sedangkan pemanis digunakan untuk meningkatkan palatabilitas tablet kunyah atau tablet hisap. Contoh bahan yang digunakan:

- a) Titanium Dioxide (0.1-5%)
- b) Sunset Yellow, Tartrazine (0.01-0.1%)
- c) Aspartame, Saccharin (0.5-5%)

7. Zat Pelepas (Release Modifiers)

Eksipien ini digunakan untuk mengatur pelepasan zat aktif dari tablet. Contoh:

- a) HPMC (Hydroxypropyl Methylcellulose) (10-30%)
- b) Ethyl Cellulose (5-20%)
- c) Carbopol (1-10%)

1.3.3 Kriteria Pemilihan Eksipien

Pemilihan eksipien yang tepat bergantung pada berbagai faktor, termasuk:

1. Interaksi dengan zat aktif: Eksipien tidak boleh mengganggu stabilitas dan efektivitas zat aktif atau dengan kata lain harus kompatibel dengan zat aktif.
2. Keamanan: Eksipien harus memiliki toksisitas rendah dan tidak menimbulkan reaksi alergi.
3. Kemudahan dalam manufaktur: Eksipien harus memungkinkan proses pencetakan tablet yang efisien.
4. Regulasi: Eksipien harus memenuhi standar farmakope dan regulasi industri farmasi.

1.3.4 Inovasi Eksipien Sediaan Tablet

Perkembangan teknologi farmasi telah menghasilkan inovasi dalam penggunaan eksipien, seperti eksipien ko-proses. Eksipien ko-proses merupakan kombinasi dari dua atau lebih eksipien yang dirancang untuk mengalami modifikasi sifat fisik yang tidak dapat diperoleh hanya dengan pencampuran biasa, tanpa menyebabkan perubahan kimia yang signifikan. Eksipien jenis ini memiliki fungsi yang lebih unggul dibandingkan eksipien tunggal, seperti meningkatkan sifat aliran serbuk, dan meningkatkan kemampuan kompresibilitas. Hal ini membuat eksipien ko-proses sangat bermanfaat dalam formulasi tablet, terutama untuk meningkatkan efisiensi dan kualitas produk akhir.

Contoh dari eksipien ko-proses adalah StarLac®, sebuah eksipien yang dihasilkan melalui proses spray-drying yang menggabungkan 85% a-laktosa monohidrat dan 15% pati jagung putih bebas GMO. StarLac® dikembangkan khusus untuk kompresi langsung dan dirancang untuk memberikan sifat aliran dan kompresibilitas yang lebih baik dibandingkan

dengan eksipien tunggal (Özalp et al., 2020). Contoh lain adalah perbaikan sifat alir pati ubi jalar ungu dengan penggabungan dengan Avicel PH 101, yang berfungsi sebagai bahan pengisi tablet. Dengan menggunakan metode ko-proses ini, dapat meningkatkan sifat alir, kompresibilitas, serta kestabilan fisik pati, sehingga menjadikannya bahan pengisi yang lebih efektif dalam formulasi tablet untuk metode kempa langsung (Muhammad Hengki Purnama et al., 2020)

1.2.3 Tantangan Formulasi Tablet

Industri farmasi terus berkembang untuk meningkatkan efektivitas dan efisiensi formulasi tablet. Berikut adalah beberapa tren masa depan yang diprediksi akan mendominasi dalam pengembangan tablet:

1. Eksipien Baru dan Multifungsi

Eksipien tidak hanya berfungsi sebagai bahan tambahan dalam tablet, tetapi juga dapat meningkatkan kinerja obat. Tren terbaru menunjukkan perkembangan eksipien multifungsi, yaitu eksipien yang memiliki lebih dari satu fungsi, seperti kombinasi binder-disintegran yang dapat memastikan tablet tetap kuat tetapi mudah larut, misalnya co-processed excipients seperti Starlac® (laktosa + pati) (Ćirin-Varadan et al., 2022).

2. Nanoteknologi dalam Formulasi Tablet

Nanoteknologi telah menjadi inovasi besar dalam farmasi, terutama untuk meningkatkan bioavailabilitas obat yang sulit larut dalam air (BCS Class II & IV). Seperti nanopartikel pembawa obat (Drug-loaded nanoparticles) dimana memungkinkan pelepasan obat yang lebih efisien dan terarah (Nekkanti et al., 2009).

Penggunaan nanoteknologi dalam tablet juga dikombinasikan dengan metode pembuatan seperti hot-melt extrusion dan spray drying untuk menghasilkan bentuk obat yang lebih stabil dan efisien (Grymonpré et al., 2016).

3. 3D Printing untuk Formulasi Tablet Personal

Teknologi 3D printing (3DP) telah mulai digunakan dalam formulasi tablet untuk memungkinkan pembuatan obat yang dipersonalisasi berdasarkan kebutuhan pasien. Spritam® (Levetiracetam) adalah tablet pertama berbasis 3D printing yang disetujui oleh FDA, yang menunjukkan bahwa teknologi ini semakin berkembang mendapat pengakuan dalam industri farmasi (Parhi, 2021).

4. Smart Tablets dan Sistem Pelepasan Obat yang Dikendalikan

Smart tablets adalah konsep baru di mana tablet dapat merespons kondisi tubuh pasien untuk mengoptimalkan pelepasan obat. Beberapa contoh inovasi ini termasuk:

- a) Tablet dengan sensor biofeedback: Memantau kondisi tubuh dan menyesuaikan pelepasan obat sesuai kebutuhan pasien (Liu et al., 2016).
- b) Polimer peka lingkungan: Menggunakan polimer yang bereaksi terhadap pH, enzim, atau suhu tubuh untuk melepaskan obat pada waktu dan lokasi yang tepat dalam tubuh (Singh & Nayak, 2023).

Teknologi ini sangat berguna untuk pengobatan kronis seperti diabetes, kanker, dan penyakit neurodegeneratif, di mana pelepasan obat yang terkontrol sangat penting.

1.4 Ringkasan

Studi praformulasi merupakan tahap awal yang krusial dalam pengembangan tablet, bertujuan untuk memahami sifat fisikokimia dan biofarmasetika zat aktif guna menentukan formulasi dan metode pembuatan yang optimal. Melalui karakterisasi zat aktif, evaluasi kompatibilitas dengan eksipien, serta pemilihan metode pembuatan yang

tepat, studi praformulasi dapat meminimalkan risiko ketidakstabilan dan meningkatkan keberhasilan pengembangan produk farmasi.

1.5 Latihan Soal

1. Tahapan apa saja yang harus diketahui dalam melaksanakan studi preformulasi?
2. Suatu industri farmasi akan mengembangkan produk parasetamol untuk target pengguna anak-anak di bawah 12 tahun. Berdasarkan pembagian BCS Class, parasetamol termasuk BCS Class 1. Bentuk parasetamol adalah serbuk hablur, putih; tidak berbau; dan memiliki rasa sedikit pahit. Parasetamol larut dalam air mendidih (1:20) dan dalam natrium hidroksida 1N (1:15) ; mudah larut dalam etanol (1:10), larut dalam propilenglikol (1:9). Parasetamol terdegradasi oleh adanya air pada pH 5,0 dan memiliki titik lebur 169°C. Dosis Lazim parasetamol menurut farmakope Indonesia adalah dalam satu kali minum sebesar 500 gram dan dalam sehari tidak lebih dari 2 gram.
 - a) Apa yang dimaksud dengan BCS Class 1?
 - b) Informasi apa yang belum Anda dapatkan untuk merancang sediaan tablet dari zat aktif tersebut?
 - c) Susun rancangan formula sediaan tablet tersebut!

1.6 Daftar Pustaka

- Aulton, M. E., & Taylor, K. (2013). *Aulton's Pharmaceutics: The Design and Manufacture of Medicines*. Churchill Livingstone/Elsevier.
- Brahmankar, D. M., & Jaiswal, S. B. (2005). *Biopharmaceutics and Pharmacokinetics: A Treatise*. Vallabh Prakashan.

Ćirin-Varađan, S., Đuriš, J., Mirković, M., Ivanović, M., Parojčić, J., & Aleksić, I. (2022). Comparative evaluation of mechanical properties of lactose-based excipients co-processed with lipophilic glycerides as meltable binders. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 67, 102981.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102981>

16

Grymonpré, W., De Jaeghere, W., Peeters, E., Adriaensens, P., Remon, J. P., & Vervaet, C. (2016). The impact of hot-melt extrusion on the tableting behaviour of polyvinyl alcohol. *Int J Pharm*, 498(1-2), 254-262.

40

<https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2015.12.020>

Kailash, A., & Rahul, S. (2023). Preformulation Studies: A Versatile Tool in Formulation Design. In S. Rahul, K. Aleksey, & A. Akbar (Eds.), *Drug Formulation Design* (25th ed., Ch. 1). IntechOpen.

<https://doi.org/10.5772/intechopen.110346>

Liu, D., Yang, F., Xiong, F., & Gu, N. (2016). The Smart Drug Delivery System and Its Clinical Potential. *Theranostics*, 6(9), 1306-1323. <https://doi.org/10.7150/thno.14858>

Nekkanti, V., Pillai, R., Venkateshwarlu, V., & Harisudhan, T. (2009). Development and characterization of solid oral dosage form incorporating candesartan nanoparticles. *Pharm Dev Technol*, 14(3), 290-298.

<https://doi.org/10.1080/10837450802585278>

Niazi, S. K. (2006). *Handbook of Preformulation: Chemical, Biological, and Botanical Drugs*. CRC Press.

Parhi, R. (2021). A review of three-dimensional printing for pharmaceutical applications: Quality control, risk assessment and future perspectives. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 64, 102571.

<https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.jddst.2021.102571>

- Samineni, R., Chimakurthy, J., & Konidala, S. (2022). Emerging Role of Biopharmaceutical Classification and Biopharmaceutical Drug Disposition System in Dosage form Development: A Systematic Review. *Turk J Pharm Sci*, 19(6), 706-713. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2021.73554>
- Sampathkumar, K., & Kerwin, B. A. (2024). Roadmap for Drug Product Development and Manufacturing of Biologics. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 113(2), 314-331. <https://doi.org/https://doi.org/10.1016/j.xphs.2023.11.004>

41

4

[/https://doi.org/10.1002/pol.20230403](https://doi.org/10.1002/pol.20230403)

BIODATA PENULIS



apt. Ungsani Rizki Eka Purwanto, M.Sc.

Dosen Program Studi S1 Farmasi

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang

Penulis lahir di Balikpapan pada tanggal 22 Februari 1990. Saat ini, penulis merupakan mahasiswa doktoral di *School of Pharmacy, Queen's University Belfast, United Kingdom* (2024-sekarang). Sebelumnya, penulis menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi dan Profesi Apoteker di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang, serta meraih gelar Magister Sains di bidang Farmasi dari Fakultas Farmasi, Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta. Minat penelitian penulis berada dalam bidang formulasi serta *bio-nano science and technology*, khususnya pada sistem penghantaran obat seperti sistem penghantaran obat transdermal, topikal dan oral. Dalam lima tahun terakhir, fokus penelitian mencakup desain produk berbasis bahan alam dalam bentuk liposom, mikropartikel, nanopartikel, serta kosmetik. Penulis mengampu beberapa mata kuliah yang termasuk dalam minat teknologi farmasi.

BAB 2

PROSES PEMBUATAN DAN PERMASALAHAN PRODUKSI TABLET

Oleh Tris Harni Pebriani

Pendahuluan

Tablet merupakan bentuk sediaan obat yang paling umum digunakan karena mudah dan nyaman digunakan jika dibandingkan bentuk sediaan lainnya. Selain itu sediaan tablet mampu memberikan dosis yang lebih akurat, mengurangi rasa [redacted], dan [redacted] selama penyimpanan. [redacted]

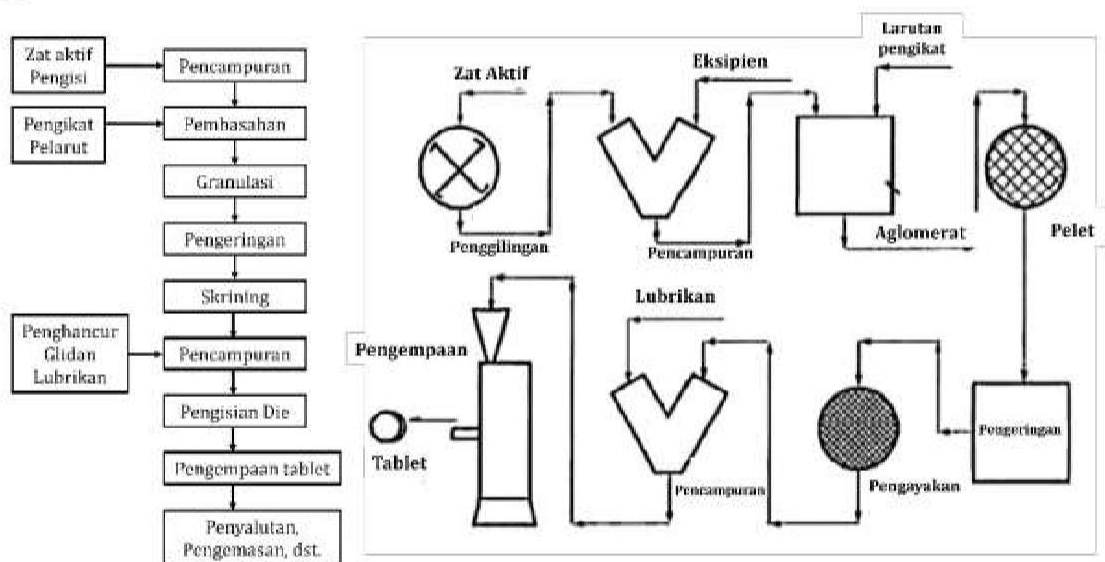
[redacted] dan dibuat dengan proses yang sederhana. Berdasarkan metode pembuatannya, proses pembuatan tablet secara umum dibagi menjadi tiga, yaitu metode granulasi basah, granulasi kering, dan kempa langsung (Zaman and Sopyan, 2020).

Selama proses pembuatan tablet, berbagai masalah dapat terjadi, termasuk tablet yang cacat atau tablet yang tidak memenuhi spesifikasi yang diharapkan. Akibatnya, pengobatan mungkin menjadi kurang efektif dalam tubuh atau tidak berhasil sama sekali, dimana hal ini tentu saja berbahaya bagi pasien (Ade *et al.*, 2024).

Proses Pembuatan Tablet

Granulasi Basah

Granulasi basah merupakan metode yang paling banyak digunakan dalam pembuatan tablet. Dalam metode ini, serbuk diikat oleh pengikat yang sesuai secara adhesi. Pengikat ditambahkan ke dalam serbuk campuran zat aktif dan eksipien setelah diencerkan dengan pelarut yang sesuai. Penambahan larutan pengikat dilakukan hingga membentuk granul lembab yang kemudian dikeringkan dengan alat guna mengeluarkan pelarut hingga diperoleh granul kering. Gaya tegangan permukaan dan tekanan kapiler adalah yang paling bertanggung jawab atas pembentukan butiran granul awal (Bhowmik *et al.*, 2014). Tahapan proses granulasi basah ditunjukkan pada Gambar 2.1.



Gambar 2.1 Metode Granulasi Basah

(Sumber : Sharma *et al.*, 2022)

Kelebihan dari metode granulasi basah yaitu:

1. Kohesivitas dan kompresibilitas serbuk ditingkatkan
2. Distribusi granul seragam

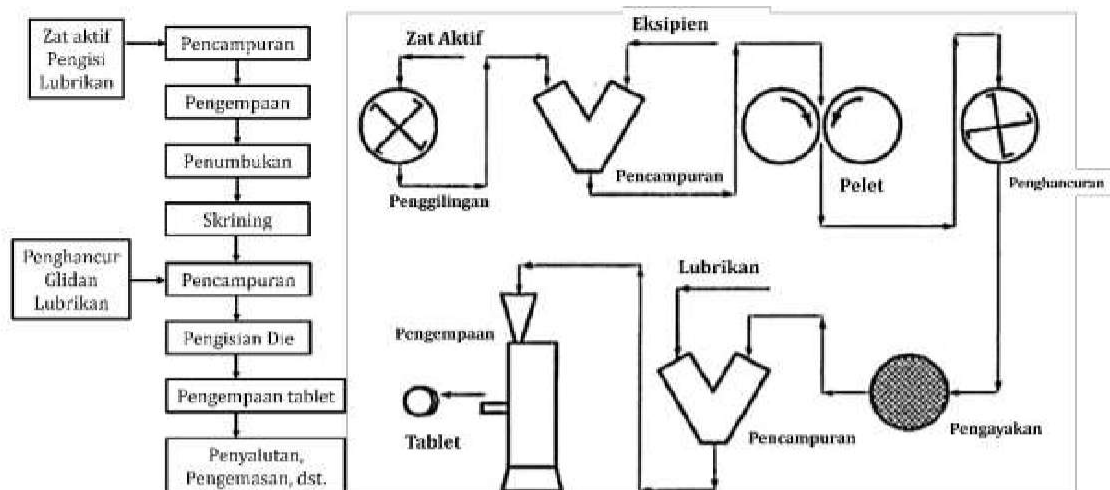
3. Berbagai macam serbuk dapat dimasukkan secara bersama dalam satu bets
4. Bentuk sediaan pelepasan terkendali dapat dicapai dengan pemilihan bahan pengikat dan pelarut yang tepat.

Kekurangan dari metode granulasi basah yaitu:

1. Membutuhkan beberapa tahapan/proses
2. Membutuhkan waktu yang lama
3. Berbagai peralatan diperlukan dan kerugian material yang signifikan dapat terjadi selama tahap pemindahan
4. Kemungkinan terjadi kontaminasi atau kontaminasi silang lebih besar di bandingkan dengan metode kempa langsung (Sirame, Khairnar and Tasgaonkar, 2023).

Granulasi Kering

Granulasi kering merupakan proses pembuatan tablet bebas air, dimana partikel serbuk dipadatkan menjadi granul. Proses ini mampu mencegah degradasi bahan aktif atau eksipien dalam formula oleh air. Metode ini merupakan alternatif dari granulasi basah yang menghindari penggunaan bahan pengikat cair, sehingga kualitas dan stabilitas produk tetap terjaga. Pembuatan tablet dengan granulasi kering melalui tahapan proses pra-kompresi, atau kompresi ganda menghasilkan tablet besar yang disebut dengan slug. Selanjutnya slug dikompresi menggunakan pengayak atau rol bertekanan. Granul slug yang dihasilkan dicampur dengan lubrikan lalu dipadatkan menjadi tablet (Vadaga *et al.*, 2024). Tahapan proses granulasi kering ditunjukkan pada Gambar 2.2.



Gambar 2.2 Metode Granulasi Kering
(Sumber : Sharma *et al*, 2022)

Kelebihan dari metode granulasi kering yaitu:

1. Sesuai digunakan untuk bahan yang perlu dikeringkan
2. Sesuai untuk bahan yang bereaksi terhadap lembap dan panas
3. Partikel bubuk tidak terikat oleh pengikat, sehingga kemampuan tablet untuk hancur meningkat

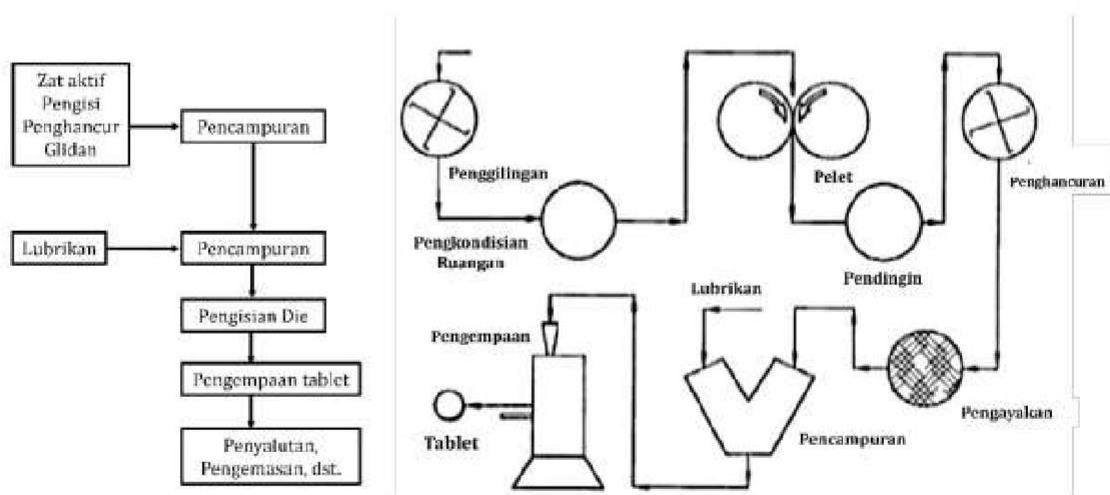
Kekurangan dari metode granulasi kering yaitu:

1. Untuk membentuk slug diperlukan mesin kempa tablet yang khusus
2. Distribusi warna tablet yang seragam sulit tercapai, berbeda dengan granulasi basah, dimana pewarna dapat dicampur dengan cairan pengikat
3. Metode ini biasanya menghasilkan lebih banyak debu daripada granulasi basah, yang meningkatkan risiko kontaminasi (Sirame, Khairnar and Tasgaonkar, 2023).

Kempa Langsung

Kempa langsung merupakan metode pembuatan tablet dari campuran bahan-bahan tanpa adanya proses granulasi atau

penggumpalan sebelumnya. Meskipun hanya diperlukan beberapa tahapan proses, formulasi produk obat yang dibuat dengan kempa langsung dapat menjadi tantangan karena ada banyak spesifikasi yang harus dipenuhi. Antara lain, campuran serbuk yang akan dikempa harus memiliki sifat alir yang baik untuk menjaga konsistensi berat tablet yang dihasilkan. Campuran serbuk tersebut juga harus memiliki kemampuan untuk dipadatkan dan dikempa (kompresibilitas) yang baik agar dihasilkan tablet yang padat. Tablet yang dihasilkan harus tetap stabil seiring berjalannya waktu untuk memastikan keamanan dan efektivitasnya. Pembuatan tablet secara langsung dipengaruhi oleh sifat bahan. Hal ini karena karakteristik bahan tersebut tidak diubah pada tahapan proses sebelumnya. Oleh karena itu, metode kempa langsung menuntut peningkatan kinerja, kualitas, dan konsistensi bahan awal termasuk eksipien. Penggunaan bahan baku yang tidak terkontrol dengan baik dapat mengakibatkan daya alir campuran serbuk yang buruk, berat tablet yang tidak konsisten, kekuatan tablet yang tidak memenuhi, kurangnya keseragaman, pemisahan isi, atau tablet gagal larut (Thoorens *et al.*, 2014). Tahapan proses kempa langsung ditunjukkan pada Gambar 2.3.



Gambar 2.3 Metode Kempa Langsung
(Sumber : Sharma *et al.*, 2022)

Kelebihan dari metode kempa langsung yaitu:

1. Ekonomis karena kebutuhan peralatan, konsumsi daya, bahan, waktu dan tenaga kerja lebih sedikit
2. Cocok untuk zat aktif yang sensitif terhadap lembap dan panas
3. Laju disolusi relatif lebih cepat dan kemungkinan perubahan profil disolusi lebih kecil
4. Kemungkinan keausan pada *punch* dan *die* lebih kecil
5. Pertumbuhan mikroba minimal karena tidak adanya air dalam tablet

Kekurangan dari metode kempa langsung yaitu:

1. Rentan terjadi segregasi karena perbedaan densitas antara zat aktif dan eksipien
2. Terbatasnya zat aktif yang dapat dibuat dengan metode kempa langsung, yaitu hanya sejumlah 30-40%
3. Bahan zat aktif dan eksipien dengan sifat alir dan kompresibilitas yang buruk, serta densitas yang rendah sulit untuk dikempa secara langsung
4. Diperlukan kontrol kualitas yang lebih baik dalam pembelian bahan baku untuk menjamin keseragaman sediaan antar bets (Gohel and Jogani, 2005).

PERMASALAHAN PEMBUATAN TABLET

Kerusakan Selama Proses Pembuatan Tablet

A. Capping

Capping merupakan kecacatan pada tablet yang paling umum terjadi. Hal ini terjadi ketika kubah tablet yang terbentuk terpisah dari badan tablet. Ketika tablet dipadatkan, udara di antara butiran akan dipaksa keluar yang menyebabkan granul saling menempel. Jika partikel granul terlalu kering, terlalu terlumasi, atau terlalu elastis, menyebabkan partikel tersebut tidak akan saling melekat dengan baik. Retakan kecil di dalam tablet dapat terbuka dan mengembang

karena gaya eaksi yang menyebabkan tutup terpisah dari badan tablet (A15 et al, 2024). Penyebab dan cara mengatasi terjadinya *capping* tercantum dalam Tabel 2.1.

Tabel 2.1 Penyebab dan Solusi Terjadinya *Capping*

No	Penyebab	Solusi
1	Jumlah partikel halus (<i>finer</i>) dalam granul terlalu banyak	Mengurangi sebagian atau seluruh <i>finer</i> menggunakan pengayak mesh 100 hingga 200
2	Granul terlalu kering (kadar air sangat rendah)	Membasahi granul dengan zat yang bersifat higroskopis. Contoh: sorbitol
3	Granul belum kering sempurna	Mengeringkan granul dengan benar
4	Hasil cetakan <i>die</i> buruk	Memoles <i>die</i> dengan benar dan melakukan investigasi terhadap baja atau bahan <i>die</i> lainnya
5	<i>Punch</i> terlalu cekung ke dalam	Menggunakan <i>punch</i> yang lebih datar
6	Pengaturan bilah penyapu alat cetak tablet yang tidak tepat	Menyesuaikan pengaturan bilah penyapu dengan benar untuk memudahkan pengeluaran tablet
7	Kecepatan kubah (<i>turret</i>) tinggi	Mengurangi kecepatan kubah (<i>turret</i>)

Sumber: Sharma et al, 2020

B. Lamination

Laminasi tablet terjadi ketika produk terbagi menjadi lapisan-lapisan yang horizontal. Seperti halnya *capping*, laminasi dapat terjadi segera setelah proses kompresi atau selama penyimpanan. Akan tetapi, hal tersebut terjadi di dalam badan tablet, bukan di bagian atasnya (Ade *et al.*, 2024). Penyebab dan cara mengatasi terjadinya laminasi tercantum dalam Tabel 2.2.

Tabel 2.2 Penyebab dan Solusi Terjadinya Lamination

No	Penyebab	Solusi
1	Granul mengandung bahan berminyak atau berlilin	Memodifikasi proses pencampuran dengan menambahkan adsorben atau zat penyerap
2	Terlalu banyak lubrikan yang bersifat hidrofobik. Contoh: Magnesium stearat	Menggunakan lubrikan dalam jumlah lebih sedikit atau mengganti jenisnya
3	Cepatnya relaksasi bagian perifer tablet saat dikeluarkan dari cetakan	Menggunakan cetakan yang meruncing (lancip) ke luar 3-5°
4	Proses dekompresi cepat	Mengurangi kecepatan <i>turret</i> dan tekanan kompresi akhir

Sumber: Sharma *et al.*, 2020

C. Cracking

Kecacatan tablet yang dikenal dengan *cracking* ditunjukkan dengan adanya retakan kecil dan tipis yang terlihat di permukaan tengah atas dan bawah tablet, dan sangat jarang dibagian dinding samping tablet. *Cracking* akan terlihat sekilas pada tablet berwarna atau berpigmen. Kerusakan tablet ini dapat disebabkan oleh granul yang sangat besar dan kering selama granulasi, sehingga tablet akan

membesar. Hal tersebut dapat diatasi dengan menambahkan serbuk halus (*finer*) dan melembabkan granul. Penyebab dan cara mengatasi terjadinya *cracking* tercantum dalam Tabel 2.3.

Tabel 2.3 Penyebab dan Solusi Terjadinya *Cracking*

No	Penyebab	Solusi
1	Ukuran granul terlalu besar	Mengurangi ukuran granul
2	Granul terlalu kering	Menambah zat pembasah dan menambahkan jumlah pengikat dengan tepat
3	Tablet mengembang	Meningkatkan granulasi, menambahkan pengikat kering
4	Kondisi tempat granulasi terlalu dingin	Melakukan granulasi pada suhu ruangan
5	Tablet mengembang saat dikeluarkan karena udara yang terperangkap	Menggunakan cetakan yang meruncing
6	Lekukan yang dalam menyebabkan tablet retak saat dikeluarkan	Menggunakan alat <i>take-off</i> khusus

Sumber: Sharma *et al.*, 2020

Kerusakan Karena Eksiipien

A. *Chipping*

Chipping pada tablet terjadi ketika bagian tepi tablet pecah. Hal ini terjadi pada saat tablet meninggalkan mesin cetak atau selama penanganan dan proses penyalutan yang selanjutnya dilakukan pada tablet. *Chipping* dapat terjadi ketika pengaturan mesin yang salah, khususnya pengaturan proses *take-off* eaksi yang tidak tepat (Rana and Kumar, 2013). Penyebab dan cara mengatasi terjadinya *chipping* tercantum dalam Tabel 2.4.

Tabel 2.4 Penyebab dan Solusi Terjadinya *Chipping*

No	Penyebab	Solusi
1	Terjadinya <i>sticking</i> pada permukaan <i>punch</i>	Mengeringkan granul dengan benar dan meningkatkan jumlah lubrikan
2	Granul terlalu kering	Melembabkan granul dengan menambahkan bahan yang bersifat higroskopis
3	Terlalu banyak pengikat yang menyebabkan retakan di bagian bawah	Mengoptimasi pengikat yang digunakan atau menggunakan pengikat dalam bentuk kering
4	Alur <i>die</i> aus pada bagian kompresi	Melakukan pemolesan untuk membuka ujung, membalikkan, atau mengganti <i>die</i>
5	Bagian Tengan <i>die</i> lebih lebar daripada bagian ujungnya	Memoles <i>die</i> untuk membuatnya menjadi silinder

Sumber: Sharma *et al.*, 2020

B. *Sticking*

Sticking selalu terjadi pada bahan dalam formula yang memiliki titik leleh rendah, serta kelembapan massa kempa mendukung terjadinya *sticking*. Kecepatan *punch* atas dan bawah yang lebih rendah akan menghasilkan tablet dengan berat yang tidak seragam. Hal ini juga akan menyebabkan permukaan tablet menjadi kasar dan terkelupas, karena adanya material tablet yang tertinggal pada kedua *punch*. Kurangnya pengeringan menjadi dasar dari terjadinya kecacatan tablet tersebut (Bh¹⁵mik *et al.*, 2014). Penyebab dan cara mengatasi terjadinya *sticking* tercantum dalam Tabel 2.5.

Tabel 2.5 Penyebab dan Solusi Terjadinya *Sticking*

No	Penyebab	Solusi
1	Granul tidak dikeringkan dengan baik	Mengeringkan granul dengan baik
2	Lubrikan yang digunakan tidak tepat atau terlalu sedikit	Menambah atau mengganti lubrikan yang digunakan
3	Pengikat yang digunakan terlalu banyak	Mengurangi jumlah pengikat yang digunakan
4	Massa kempa mengandung bahan berminyak atau berlipin	Modifikasi proses pencampuran dan menambahkan bahan penyerap
5	Granul terlalu lunak atau lemah	Mengoptimalkan jumlah pengikat dan teknik granulasi
6	Cekungan <i>die</i> terlalu dalam untuk granulasi	Mengurangi kecekungan <i>die</i> hingga optimal
7	Tekanan pengempaan terlalu kecil	Meningkatkan tekanan
8	Pengempaan terlalu cepat	Mengurangi kecepatan pengempaan

Sumber: Sharma *et al.*, 2020

C. *Picking*

Terjadinya *picking* pada tablet disebabkan oleh permukaan tablet mengenai salah satu *punch*, sehingga menyebabkan permukaannya terkikis. *Picking* masih merupakan bagian dari *sticking*, karena terjadi ketika adanya material dari tablet menempel pada permukaan *punch* dengan desain timbul. Kerusakan permukaan tablet, sebagian tablet dan perubahan berat serta tampilan tablet dapat disebabkan oleh *sticking*. Kerusakan ini akan semakin bertambah parah jika *punch* semakin sering digunakan, karena

semakin banyak massa tablet yang menempel pada permukaan *punch* tersebut (Ade *et al.*, 2024). Penyebab dan cara mengatasi terjadinya *picking* tercantum dalam Tabel 2.6.

Tabel 2.6 Penyebab dan Solusi Terjadinya *Picking*

No	Penyebab	Solusi
1	Granul memiliki kelembapan yang tinggi	Mengeringkan granul dengan benar dan menentukan batas optimumnya
2	Lubrikan terlalu sedikit atau tidak tepat	Meningkatkan lubrikan. Contoh: silika koloid
3	Suhu granul terlalu hangat saat dikempa	Melakukan pengempaan pada suhu ruangan
4	Jumlah pengikat terlalu banyak	Mengurangi jumlah pengikat, mengganti jenis, atau menggunakan pengikat kering
5	Permukaan <i>punch</i> kasar atau tergores	Memoles permukaan <i>punch</i> hingga mengkilap
6	Ukiran huruf pada permukaan <i>punch</i> , seperti B, A, O, R, P, Q, G	Desain huruf sebesar mungkin
7	Tekanan yang diberikan tidak cukup, sehingga tablet lunak	Meningkatkan tekanan hingga optimal

Sumber: Sharma *et al.*, 2020

D. *Binding*

Terjadinya *binding* adalah ketika tablet menempel, tersangkut, atau robek pada cetakan (*die*). Hal ini menyebabkan terbentuknya lapisan tipis pada *die* dan pengeluaran tablet menjadi terhambat. Adanya daya ikat yang berlebihan menyebabkan sisi tablet retak, bahkan dapat hancur. Daya ikat tersebut biasanya disebabkan oleh kadar air

yang berlebihan pada granul, kurangnya pelumasan, atau penggunaan *die* yang aus (Rana and Kumar, 2013). Penyebab dan cara mengatasi terjadinya *binding* tercantum dalam Tabel 2.7.

Tabel 2.7 Penyebab dan Solusi Terjadinya *Binding*

No	Penyebab	Solusi
1	Granul terlalu lembap dan menonjol di sekitar <i>punch</i> bawah	Mengeringkan granul dengan benar
2	Lubrikan terlalu sedikit atau tidak tepat	Meningkatkan jumlah atau mengganti lubrikan yang lebih efektif
3	Granul terlalu kasar	Mengurangi ukuran granul, menambahkan jumlah <i>finer</i> dan lubrikan
4	Granul terlalu keras sehingga lubrikan tidak efektif	Memodifikasi granulasi dan mengurangi ukuran granul
5	<i>Die</i> tidak selesai mencetak dengan baik	Melakukan pemolesan <i>die</i> dengan benar
6	<i>Die</i> yang kasar karena abrasi atau korosi	Menyelidiki baja atau bahan penyusun lainnya dan memodifikasi granulasi
7	Ukuran <i>die</i> terlalu kecil dan jarak <i>clearance</i> terlalu sedikit	Mengulangi pencetakan dengan ukuran yang tepat dan meningkatkan jarak <i>clearance</i>
8	Tekanan mesin cetak terlalu banyak	Mengurangi tekanan atau memodifikasi granulasi

Sumber: Sharma *et al.*, 2020

E. Mottling

Mottling ditunjukkan dengan adanya distribusi warna pada permukaan tablet yang tidak merata, yaitu tampak adanya pemisahan yang jelas antara area terang dan gelap pada permukaan berwarna yang seragam (Bhoynik *et al.*, 2014). Penyebab dan cara mengatasi terjadinya *mottling* tercantum dalam Tabel 2.8.

Tabel 2.8 Penyebab dan Solusi Terjadinya *Mottling*

No	Penyebab	Solusi
1	Zat aktif berwarna dicampurkan dengan eksipien berwarna putih	Menambahkan pewarna yang sesuai
2	Pewarna bermigrasi ke permukaan granul saat proses pengeringan	Mengganti pelarut dan pengikat yang digunakan
3	Pencampuran antara larutan pengikat berwarna tidak tepat	Melakukan pencampuran pewarna ke dalam campuran serbuk dalam kondisi kering, lalu menambahkan pengikat yang halus

Sumber: Sharma *et al.*, 2020

2.2.4 Kerusakan tablet terkait mesin

Double Impression : Kecacatan tablet jenis ini hanya terjadi pada *punch* yang memiliki monogram atau ukiran lain di atasnya. Pada saat pengempaan, massa tablet menerima cetakan dari *punch*. Pada beberapa mesin kempa, *punch* bawah mengalami *free rotation* dan bergerak tak terkendali untuk jarak pendek sebelum naik ke bagian eaksi untuk mendorong tablet keluar dari cetakan. Selama *free rotation* tersebut, *punch* berputar dan pada titik tersebut, *punch* dapat membentuk cetakan baru di bagian bawah tablet dan menghasilkan kesan ganda (Rana and Kumar, 2013). Penyebab dan cara mengatasi terjadinya *double impression* tercantum dalam Tabel 2.9.

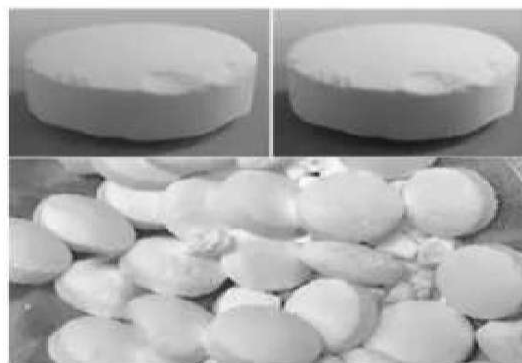
Tabel 2.9 Penyebab dan Solusi Terjadinya *Double Impression*

No	Penyebab	Solusi
1	Terjadinya <i>free rotation</i> dari <i>punch</i> atas dan bawah selama pengeluaran tablet	Menyisipkan kunci di samping <i>punch</i> atau menggunakan alat pengatur anti- <i>turning</i> untuk mencegah <i>free rotation</i>

Sumber: Sharma *et al.*, 2020

Soal Latihan

Berdasarkan hasil proses cetak tablet, diperoleh tablet dengan visual seperti tercantum dalam gambar berikut :



1. Apakah jenis kerusakan yang terjadi pada tablet hasil produksi tersebut ?
2. Jelaskan penyebab dari kerusakan tablet tersebut ?
3. Bagaimana langkah yang dapat dilakukan untuk pengatasi permasalahan tersebut ?

Ringkasan

3
Tablet merupakan sediaan oral yang paling umum digunakan, baik digunakan secara tunggal maupun dikombinasi dengan bentuk sediaan oral lainnya. Hal ini karena tablet mudah diaplikasikan, memberikan ketepatan dosis yang tinggi, tidak menimbulkan rasa sakit, dan menawarkan fleksibilitas dalam hal pengobatan sendiri. Formulasi sediaan tablet mampu menjaga stabilitas dari zat aktif selama penyimpanan. Pembuatan tablet relatif sederhana jika dibandingkan dengan bentuk sediaan lainnya. Namun, cacat fisik pada tablet sering terjadi selama proses pembuatan. Oleh karena itu, dalam produksi tablet, perlu dilakukan identifikasi jenis kecacatan dan penyebab permasalahan tersebut secara cepat dan akurat. Tujuannya adalah untuk menetapkan solusi dan tindakan yang diperlukan untuk meminimalkan risiko dan mencegah permasalahan terulang kembali guna menghasilkan produk tablet yang memenuhi spesifikasi yang telah ditetapkan.

DAFTAR PUSTAKA

Ade, S.S. et al. (2024) 'Defects of Tablet Manufacturing Process - An Overview', *Journal of Emerging Technologies and Innovative Research (JETIR)*, **11(3)**, pp. 786-803.

Bhowmik, D. et al. (2014) 'Tablet Manufacturing Processes and Defects of Tablets', *Elixir International Journal*, **70(May)**, pp. 24368-24374.

36
Gohel, M.C. and Jogani, P.D. (2005) 'A Review of Co-Processed Directly Compressible Excipients', *Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **8(1)**, pp. 76-93.

31
Rana, A.S. and Kumar, S.L.H. (2013) 'Manufacturing Defects of Tablets - A Review', *Journal of Drug Delivery & Therapeutics*, **3(6)**, pp. 200-206. <https://doi.org/10.22270/jddt.v3i6.722>.

Sharma, S. *et al.* (2022) 'A Review : Tablet Including its Formulation and Evaluation', *International Journal of Pharmaceutical and Biological Science Archive*, **10(1)**, pp. 39-59.

Sirame, P., Khairnar, R. and Tasgaonkar, R. (2023) 'Granulation', *International Journal for Research in Applied Science & Engineering Technology (IJRASET)*, **11(1)**, pp. 347-355. <https://doi.org/10.22214/ijraset.2023.48564>.

Thoorens, G. *et al.* (2014) 'Microcrystalline Cellulose, A Direct Compression Binder in A Quality by Design Environment - A Review', *International Journal of Pharmaceutics*, **473**, pp. 64-72. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.06.055>.

Vadaga, A.K. *et al.* (2024) 'Comprehensive Review on Modern Techniques of Granulation in Pharmaceutical Solid Dosage Forms', *Intelligent Pharmacy*, **2(5)**, pp. 609-629. <https://doi.org/10.1016/j.ipha.2024.05.006>.

Zaman, N.N. and Sopyan, I. (2020) 'Metode Pembuatan dan Kerusakan Fisik Sediaan Tablet', *Majalah Farmasetika*, **5(2)**, pp. 82-93. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v5i2.26260>.

BIODATA PENULIS



apt. Tris Harni Pebriani, M.Pharm.Sci.

Dosen Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang

Penulis lahir di Ambarawa tanggal 25 Februari 1988. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker Stifar Yayasan Pharmasi Semarang. Telah menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi hingga Profesi Apoteker di Stifar Yayasan Pharmasi Semarang pada tahun 2011 serta pendidikan S2 Farmasi di Universitas Gadjah Mada Yogyakarta pada tahun 2020. Saat ini penulis mengampu mata kuliah khususnya di bidang formulasi dan teknologi sediaan farmasi, aktif menulis artikel di jurnal ilmiah serta melaksanakan pengabdian masyarakat.

BAB 3

KONTROL KUALITAS

Oleh Intan Martha Cahyani

3.1 Pendahuluan

Kontrol kualitas produk merupakan aspek penting dalam industri farmasi. Tablet, sebagai bentuk sediaan obat ³⁷ yang umum digunakan, memerlukan pengawasan ketat untuk memastikan bahwa setiap unit tablet yang diproduksi memiliki kualitas yang sesuai dengan standar yang ditetapkan. Pengendalian kualitas tidak hanya penting untuk menjamin keamanan dan efektivitas obat bagi konsumen, tetapi juga untuk memenuhi regulasi yang berlaku dan menjaga reputasi produsen. Sehingga kontrol kualitas tablet tidak hanya dilakukan pada produk akhir tablet saja tetapi juga pada produk antara baik granul maupun campuran masa serbuk.

Buku ajar ini bertujuan untuk memberikan pemahaman menyeluruh mengenai berbagai aspek kontrol kualitas granul dan tablet. Dalam bab ini, akan dibahas prinsip-prinsip dasar, parameter kualitas granul dan tablet, serta teknik-teknik yang dilakukan untuk memastikan kualitas. Aspek-aspek pada granul yang meliputi sifat alir, porositas dan kompresibilitas serta pada tablet seperti identifikasi, keseragaman bobot, kekerasan, kerapuhan, waktu hancur, disolusi dan keseragaman sediaan akan dijelaskan secara rinci, disertai dengan metode analitis dan instrumentasi yang digunakan. Diharapkan, buku ajar ini dapat menjadi referensi yang berguna bagi mahasiswa, praktisi industri farmasi, dan pihak terkait lainnya dalam memahami dan menerapkan kontrol kualitas tablet

yang efektif, sehingga dapat mendukung terciptanya produk yang aman dan berkualitas tinggi.

3.2 Kontrol Kualitas Granul

Granul merupakan produk antara yang harus memenuhi spesifikasi tertentu untuk selanjutnya memerlukan satu tahapan tabletasi hingga diperoleh tablet sebagai produk akhir. Agar dapat menghasilkan tablet yang memenuhi syarat kualitas yang ditentukan, maka diperlukan pemeriksaan beberapa parameter pada granul antara lain:

3.2.1 Ukuran Granul

Pengujian ukuran granul dilakukan untuk menentukan distribusi ukuran partikel yang dapat mempengaruhi sifat alir, kompresibilitas, dan kemampuan pengisian dalam proses tabletasi. Oleh karena itu, pengukuran ukuran granul menggunakan alat seperti saringan (sieving) atau pengukuran dengan mikroskop maupun alat lain seperti partikel size analyzer. Granul yang memiliki ukuran 0,1 – 1 mm umumnya memiliki aliran yang baik. Ukuran granul yang terlalu kecil memiliki kecenderungan saling menempel sehingga sulit mengalir dan jika terlalu besar akan mempersulit homogenitas pencampuran dengan bahan-bahan lainnya mengakibatkan dosis zat aktif tiap unit tablet tidak seragam.

3.2.2 Kandungan Lembab

Kandungan lembab sangat berpengaruh pada sifat alir, kompaktilitas dan daya ikat antar partikel, kualitas tablet yang dihasilkan. Kandungan lembab dapat berperan sebagai pelumasan internal dengan mengurangi gaya gesek antar partikel (Nokhodchi, 2005). Pada kondisi tertentu dapat meningkatkan kekerasan tablet, karena adanya lapisan uap air yang terikat dapat mengurangi jarak antar permukaan dan meningkatkan gaya tarik menarik antar molekul (Patel et al., 2006). Kemampuan tabletasi konstan pada nilai kandungan lembab 3%-5%,

karena adanya efek plastisasi air dan efek positifnya pada ikatan antar muka. Kandungan lembab kurang dibawah 3% dan diatas 5% dapat menyebabkan penurunan daya ikat antar partikel. Pengukuran kandungan lembab dapat dilakukan dengan menggunakan alat *moisture balance*.

3.2.3 Kerapatan

Kerapatan merupakan perbandingan massa suatu benda terhadap volumenya. Suatu granul atau serbuk kerapatannya tergantung dari ukuran partikel, bentuk, dan daya kohesinya. Segregasi yang terjadi pada tahap pencampuran terutama dipengaruhi oleh faktor kerapatan ini (Benabbas et al., 2021). Berdasarkan Farmakope Indonesai Kerapatan dibedakan menjadi dua yaitu kerapatan serbuk ruahan dan mampat. Kerapatan serbuk ruahan adalah perbandingan antara massa serbuk yang belum dimampatkan terhadap volume termasuk kontribusi volume pori antarpartikel. Hal tersebut yang menyebabkan kerapatan serbuk ruahan tergantung pada kepadatan partikel serbuk dan susunan partikel serbuk. Kerapatan serbuk ruahan dapat dilakukan dengan mengukur volume menggunakan gelas ukur (metode I), atau volumeter kedalam sebuah cawan (metode II) atau pengukuran menggunakan bejana pengukur (metode III) (Kementrian Kesehatan, 2020).

3.2.4 Sifat Alir

Sifat alir suatu serbuk sangat penting dalam proses pembuatan tablet. Serbuk dengan sifat alirnya yang semakin baik akan mudah mengalir dari *hopper* menuju ruang kempa. Sifat alir serbuk yang jelek akan berakibat pada bobot tablet yang dihasilkan tidak seragam. Sifat alir serbuk dipengaruhi oleh bentuk, ukuran, kelembapan serbuk, kondisi permukaan serbuk, dan penambahan glidan (Thoorens et al., 2014). Pengukuran sifat alir dapat dilakukan dengan 2 metode :

1. Metode langsung

Dilakukan dengan menguji waktu alir sejumlah 100 gram granul melewati corong pada alat flowability tester dan menentukan kecepatan atau laju alirnya. Sifat alir granul dikategorikan berdasarkan kecepatan alirnya, yaitu sangat baik (> 10 gram/detik);

baik (4-10 gram/detik); kurang baik (1,6 – 4 gram/detik) dan tidak baik (<1,6 gram/detik) (Ansel, 1989).

2. Metode tidak langsung

Pengukuran sifat alir dengan metode tidak langsung dilakukan dengan dua cara :

Cara pertama dengan pengukuran sudut diam yang terbentuk antara tumpukan serbuk dengan bidang horizontal setelah melewati corong alir. Sudut diam dapat dihitung dengan rumus 3.1:

$$\tan \alpha = \frac{h}{r} \dots \dots \dots (3.1)$$

Dimana α adalah sudut diam granul; h adalah tinggi kerucut dan r adalah jari-jari kerucut yang terbentuk dari tumpukan granul setelah dialirkan melalui corong.

Cara kedua pada metode tidak langsung dengan menentukan indeks kompresibilitas dengan cara pengukuran volume setelah pengetapan menggunakan alat *volumeter* atau *mechanical tapping device* (Qui et al., 2009). Indeks kompresibilitas dan perbandingan hausner adalah kemampuan serbuk untuk berkurang/menurun volumenya setelah ada tekanan atau perlakuan lain (pressure or stress) (Sulaiman, 2007) yang menyebabkan partikel. mudah berpengaruh dekat. jika antar .

Cara pengujian dilakukan pada 100 gram granul diukur volumenya menggunakan gelas ukur 250 mL atau jika volumenya lebih dapat dikurangi hingga volume 150-250 mL, atau jika volumenya kecil (50-100 mL) digunakan gelas ukur 100 mL. Volume yang terbaca dicatat sebagai V_0 kemudian gelas ukur diletakkan pada *tapped density tester*, kemudian dilakukan 10, 500 dan 1250 ketukan. Dicitat V_{10} , V_{500} , V_{1250} ke satuan gelas ukur terdekat. Jika perbedaan antara V_{500} dan $V_{1250} \leq 2$ mL, maka V_{1250} adalah volume pemampatan. Jika perbedaannya >2 mL, ulangi 1250

ketukan hingga perbedaan antara pengukuran ≤ 2 mL (Kementrian Kesehatan, 2020). Indeks kompresibilitas dan perbandingan hausner dapat dihitung dengan rumus 3.2 dan 3.3.

$$\text{Indeks kompresibilitas} = 100 \left(\frac{V_o - V_f}{V_o} \right) \dots \dots \dots (3.2)$$

$$\text{Perbandingan hausner} = \frac{V_o}{V_f} \dots \dots \dots (3.3)$$

Dimana V_o adalah volume sebelum dimampatkan dan V_f adalah volume setelah dimampatkan (pengetukan) (Kementrian Kesehatan, 2020).

Tabel 3.1 Kriteria Sifat Alir Granul

Sifat alir	Sudut diam (°)	Indeks Kompresibilitas (%)	Perbandingan hausner
Sangat baik	25 - 30	≤ 10	1,00 - 1,11
Baik	31 - 35	11 - 15	1,12 - 1,18
Sedang	36 - 40	16 - 20	1,19 - 1,25
Kurang baik	41 - 45	21 - 25	1,26 - 1,34
Buruk	46 - 55	26 - 31	1,35 - 1,45
Sangat buruk	56 - 65	32 - 37	1,46 - 1,59
Sangat Buruk Sekali	> 66	> 38	> 1,60

Sumber : (Singh & Kumar, 2012)

3.3 Kontrol Kualitas Tablet

Kontrol kualitas merupakan hal yang menjadi perhatian utama dalam proses pembuatan tablet. Tujuan kontrol kualitas tablet dilakukan untuk memastikan bahwa tablet yang merupakan produk akhir memenuhi standar yang ditetapkan. Standar tersebut meliputi keamanan, efektivitas dan konsistensi tablet yang dihasilkan pada tiap produksi dalam jangka waktu tertentu. Kualitas tablet yang dihasilkan melalui proses kempa dinyatakan dalam beberapa parameter uji yang sering dikenal dengan istilah karakteristik fisik tablet.

3.3.1 Uji Keseragaman Ukuran

Keseragaman ukuran pada tablet merupakan parameter penting karena berpengaruh pada bobot dan jumlah kandungan zat aktif dalam tiap satuan unit tablet yang dihasilkan. Pengujian dipersyaratkan dalam Farmakope Indonesia Edisi III untuk menjamin dan memastikan ukuran semua tablet yang dihasilkan memenuhi batas simpangan yang ditetapkan. Pengujian dilakukan dengan mengukur diameter dan tebal 10 tablet menggunakan jangka sorong. Kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari 3 kali dan tidak kurang dari $1 \frac{1}{3}$ tebal tablet (Kementrian Kesehatan, 1979).

3.3.2 Uji Keseragaman dan Koefisien Variasi Bobot

Keseragaman bobot tablet dipersyaratkan Farmakope Indonesia Edisi III untuk mengetahui distribusi zat aktif dalam tiap unit tablet yang diamati berdasarkan bobot tablet yang dihasilkan. Pengujian dilakukan pada 20 tablet yang ditimbang satu persatu, dihitung rerata bobot dan dihitung penyimpangan bobot tiap tablet terhadap bobot rerata. Persyaratan keseragaman bobot terpenuhi jika tidak lebih dari dua tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dari bobot rerata lebih besar dari harga yang ditetapkan pada kolom A, dan tidak satu pun tablet yang bobotnya menyimpang dari bobot reratanya lebih besar dari harga yang ditetapkan pada kolom B Tabel 1 (Kementrian Kesehatan, 1979).

Tabel 3.2 Persyaratan Penyimpangan Bobot Tablet

Rerata bobot tablet	Penyimpangan rerata bobot	
	A	B
25 mg atau kurang	15%	30%
26 mg – 150 mg	10%	20%
151 mg – 300 mg	7,5%	15%
Lebih dari 300 mg	5%	10%

Sumber : (Kementrian Kesehatan, 1979)

Pada Farmakope Indonesia Edisi VI keseragaman distribusi zat aktif dipersyaratkan tidak hanya berdasarkan bobot akan tetapi jumlah zat aktif tiap unit sediaan yang selanjutnya diatur dalam uji keseragaman sediaan, sehingga keseragaman bobot dilakukan dengan tujuan untuk mengetahui koefisien variasi bobot tablet. Toleransi maksimal koefisien variasi bobot tablet sebesar 5% (Sulaiman, 2007).

3.3.3 Uji Keseragaman Sediaan

Keseragaman sediaan didefinisikan sebagai derajat keseragaman jumlah zat aktif dalam satuan sediaan. Pengujian ini bertujuan untuk menjamin satuan sediaan, Dimana masing-masing unit dalam bets harus mengandung zat aktif dalam rentang atau mendekati kadar yang tertera pada etiket. Satuan sediaan didefinisikan sebagai bentuk sediaan yang mengandung dosis tunggal atau bagian dari suatu dosis zat aktif pada masing-masing satuan.

Berdasarkan Farmakope Indonesia Edisi VI keseragaman sediaan ditetapkan dengan salah satu dari dua metode yaitu keragaman bobot (tablet dosis tunggal dan tanpa zat tambahan yang mengandung zat aktif 25 mg atau lebih yang merupakan 25% atau lebih terhadap bobot sediaan) dan keseragaman kandungan (tablet yang tidak memenuhi kriteria keragaman bobot dan mengandung zat aktif kurang dari 25 mg atau yang merupakan 25% atau lebih terhadap bobot sediaan).

Keseragaman sediaan dilakukan pada 30 satuan tablet uji, dengan menetapkan kadar masing-masing 10 satuan tablet uji menggunakan metode analisis yang sesuai dan dihitung nilai ket₉terimaan dengan ketentuan rumus seperti pada Tabel 3. Keseragaman sediaan memenuhi syarat jika nilai keberterimaan 10 unit sediaan pertama $\leq L1\%$. Jika nilai keberterimaan lebih dari $L1\%$ maka dilanjutkan pengujian pada 20 unit sediaan tambahan dan dihitung nilai keber₁₁terimaan. Memenuhi syarat jika nilai₁₁ keberterimaan dari 30 unit sediaan $\leq L1\%$ dan tidak ada satu unitpun $< [1-(0,01)(L2)]M$ atau tidak satu unitpun $> [1+(0,01)(L2)]M$. Kecuali

dinyatakan lain L1% adalah 15,0 dan L2% adalah 25,0 (Kementrian Kesehatan, 2020).

Tabel 1.3 Perhitungan Nilai Penerimaan

Variabel	Definisi	Kondisi	Nilai
\bar{X}	Rerata kandungan zat aktif tiap tablet persentase dari jumlah yang tertera pada etiket		
n	Jumlah tablet		
k	Konstanta penerimaan	Jika $n=10$ maka $k=$ Jika $n=20$ maka $k=$	2,4 2,0
s	Simpangan baku relatif		
M (kasus 1) digunakan jika $T \leq 101,5$	Nilai rujukan	Jika $98,5\% \leq \bar{X} \leq 101,5\%$	$M = \bar{X}$ (NP=k.s)
		Jika $\bar{X} < 98,5\%$	$M = 98,5\%$ (NP= $98,5 - \bar{X} + k.s$)
		Jika $\bar{X} > 101,5\%$	$M = 101,5\%$ (NP= $\bar{X} - 101,5 + k.s$)
M (kasus) digunakan jika $T > 101,5$	Nilai rujukan	Jika $98,5\% \leq \bar{X} \leq T$	$M = \bar{X}$ (NP=k.s)
		Jika $\bar{X} < 98,5\%$	$M = 98,5\%$ (NP= $98,5 - \bar{X} + k.s$)
		Jika $\bar{X} > T$	$M = T\%$ (NP= $\bar{X} - T + k.s$)
T	Nilai kandungan tiap tablet pada saat produksi, dinyatakan dalam persentase dari jumlah yang tertera pada etiket. T adalah nilai yang disetujui oleh industri pada saat produksi		

Sumber :(Kementrian Kesehatan, 2020)

3.3.4 Uji Kerapuhan

Kerapuhan dinyatakan sebagai massa partikel yang dilepaskan tablet pada saat dilakukan pengujian mekanik. Uji kerapuhan tablet menggambarkan kekuatan tablet yang berhubungan dengan kekuatan ikatan partikel pada bagian tepi atau permukaan tablet. Pengujian dilakukan menggunakan *friability tester*. Kerapuhan sangat berhubungan dengan sifat serbuk penyusun campuran tablet dan kekerasan tablet itu sendiri. Bahan yang memiliki ikatan antar partikel kuat memiliki kerapuhan yang rendah dibanding bahan yang ikatan antar partikelnya lemah. Kerapuhan dinyatakan dalam persen terhadap berat awal tablet sebelum pengujian dilakukan. Kerapuhan tablet 0,8-1,0% merupakan batas tertinggi yang dapat diterima (Lachman et al., 1989).

$$\% \text{ Kerapuhan} = \left(\frac{W_0 - W_f}{V_0} \right) \times 100\% \dots \dots \dots (3.4)$$

Dimana W_0 adalah berat sebelum perlakuan dan W_f adalah berat setelah tablet diputar menggunakan *friability tester* pada kecepatan 25 rpm selama 4 menit dan tablet akan terjatuh sejauh 6 inci setiap putaran.

3.3.5 Uji Kekerasan

Kekerasan merupakan parameter yang menggambarkan daya tahan tablet terhadap tekanan mekanik selama pengemasan dan distribusi. Kekerasan tablet yang rendah rendah akan menyebabkan tablet mudah pecah. Tablet yang terlalu keras dihindari karena akan sulit pecah di lambung saat dikonsumsi. Faktor yang mempengaruhi kekerasan tablet adalah tekanan kempa dan sifat bahan yang dikempa itu sendiri (Gibson, 2009). Kekerasan tablet, dilakukan dengan meletakkan tablet pada alat *hardness tester*, selanjutnya alat pelan-pelan akan memberikan tekanan pada tablet hingga pecah. Besarnya tekanan tersebut menunjukkan kekerasan tablet dalam satuan kg (Sulaiman, 2007). Kekuatan tekanan atau kekerasan minimum yang sesuai untuk tablet sebesar 4 Kg (Ansel, 1989).

3.3.6 Uji Waktu Hancur

Waktu yang dibutuhkan tablet untuk hancur sempurna pada suatu medium disebut waktu hancur. Waktu hancur dipengaruhi oleh sifat fisik serbuk penyusun tablet dan kekerasan tablet itu sendiri. Uji waktu hancur dilakukan untuk menetapkan batas waktu hancur yang dipersyaratkan Farmakope Indonesia dalam tiap monografi. Uji waktu tidak dilakukan pada tablet hisap, kunyah atau pelepasan terkendali (tablet termodifikasi). Uji waktu hancur tidak menyatakan bahwa sediaan atau bahan aktifnya terlarut sempurna. Sediaan dinyatakan hancur sempurna bila sisa sediaan, yang tertinggal pada kasa alat uji merupakan massa lunak yang tidak mempunyai inti yang jelas kecuali bagian dari penyalut yang tidak larut. Pengujian waktu hancur dilakukan pada 6 unit tablet dalam media sesuai menggunakan alat *disintegration tester*. Masukkan tiap tablet pada tiap tabung, kecuali dinyatakan lain digunakan air suhu $37 \pm 2^\circ\text{C}$. Pada batas akhir waktu yang ditetapkan dalam tiap monografi, angkat keranjang dan lakukan pengamatan semua tablet harus hancur sempurna. Apabila 1 atau 2 tablet tidak hancur sempurna, lakukan uji ulang menggunakan 12 tablet tambahan. Memenuhi syarat jika tidak kurang 16 dari 18 tablet uji hancur sempurna (Kementrian Kesehatan, 2020).

3.3.7 Uji Disolusi

Uji disolusi merupakan parameter uji pelarutan zat aktif dalam suatu tablet pada medium tertentu. Pengujian ini dapat memberikan jaminan bahwa tablet dapat terlarut di saluran cerna pada jumlah dan kecepatan tertentu untuk selanjutnya akan diserap menuju aliran sistemik (Gibson, 2009). Disolusi obat hanya menggambarkan proses dan kecepatan pelarutan obat tersebut dalam saluran cerna. Pengujian ini tidak menggambarkan secara langsung proses penembusan obat ke dalam membran saluran cerna menuju aliran sistemik. Uji disolusi menggunakan alat *dissolution tester* yang terdiri dari tabung silinder dan tertutup serta pengaduk atau batang logam yang bergerak memutar. Menurut Farmakope Indonesia edisi VI ada 4 tipe alat disolusi yaitu alat 1 (tipe

keranjang), alat 2 (tipe dayung), alat 3 (silinder kaca bola balik) dan alat 4 (sel yang dapat dialiri).

Pada tahap pertama (S_1) dilakukan pada 6 tablet uji dengan memasukkan tiap tablet kedalam masing-masing tabung disolusi yang telah diisi media, kecuali dinyatakan lain digunakan air suhu $37 \pm 0,5^\circ\text{C}$, hentakan alat ambil larutan dan dihitung jumlah yang zat aktif terlarut dari tiap tablet dengan metode penetapan kadar sesuai yang ditetapkan dalam masing-masing monografi. Kecuali dinyatakan lain dalam masing-masing monografi, persyaratan dipenuhi jika jumlah aktif terlarut dari tiap unit sesuai dengan nilai keberterimaan (Tabel 3.4). Lanjutkan pengujian sampai tiga tahap (S_3) kecuali bila hasil pengujian tidak memenuhi tahap S_1 atau S_2 . Harga Q adalah jumlah zat aktif yang terlarut seperti yang tertera pada masing-masing monografi, dinyatakan dalam presentase kadar pada etiket (Kementrian Kesehatan, 2020).

Tabel 3.4 Kriteria Keberterimaan Hasil Uji Disolusi Tablet Lepas Segera

Tahap	Jumlah tablet yang diuji	Kriteria Keberterimaan
S_1	6	Tiap unit sediaan tidak kurang dari $Q+5\%$
S_2	6	Rerata dari 12 unit (S_1+S_2) $\geq Q$ dan tidak satu unitpun $< Q-15\%$
S_3	12	Rerata dari 24 unit ($S_1+S_2+S_3$) $\geq Q$, tidak lebih dari 2 unit sediaan $< Q-15\%$ dan tidak satu unitpun $< Q-25\%$

Sumber : (Kementrian Kesehatan, 2020)

3.4 Soal Latihan

1. Tentukan nilai kompresibilitas (%) pada 100 gram granul dengan V_0 (95 mL), V_{10} (90 mL), V_{500} (84 mL) dan V_{1250} (83 mL)!
2. Dilakukan uji kerapuhan tablet, diketahui W_0 (8,101 gram) dan W_f (8,098 gram). Hitung % kerapuhan tablet dan tentukan apakah memenuhi persyaratan?
3. Dilakukan uji keseragaman kandungan tablet ranitidin 150 mg dengan berat tiap tablet 250 mg. Pengujian dilakukan dengan menetapkan kadar sejumlah 10 tablet hingga diperoleh rerata dan SD kadar berturut-turut adalah 99,5% dan 1,98 serta rerata berat sebesar 245 mg. Tentukan apakah tablet memenuhi syarat uji keseragaman sediaan FI edisi VI!
4. Lakukan interpretasi data berdasarkan kriteria penerimaan FI ed VI dengan hasil uji disolusi dengan data kadar 6 tablet asetosal berturut-turut adalah 101%; 98,3%; 95%; 99,1%; 100,5%; 100,9% serta toleransi dalam waktu 30 menit harus larut tidak kurang dari 80% (Q)!

3.4 Ringkasan

Kontrol kualitas tablet hasil produksi sebelum dipasarkan merupakan satu upaya pemastian mutu yang diharapkan sesuai persyaratan berdasarkan Farmakope Indonesia ataupun standar mutu lain yang ditetapkan. Hal ini dilakukan untuk menjamin keamanan, efektivitas dan konsistensi tablet yang dihasilkan. Untuk tujuan tersebut kontrol kualitas tidak hanya dilakukan pada tablet sebagai produk akhir saja namun juga dilakukan pada produk antara yaitu granul. Kontrol kualitas granul yang dilakukan antara lain ukuran granul, kandungan lembab, kerapatan dan sifat alir. Sedangkan kontrol kualitas tablet yang dilakukan adalah keseragaman ukuran, keseragaman bobot, keseragaman sediaan, kerapuhan, kekerasan, waktu hancur dan disolusi. Selain itu pada industri farmasi banyak faktor lain yang dapat menentukan kualitas dan menjamin stabilitas tablet antara lain bahan baku, bahan pengemas,

validasi dan monitoring tahapan atau proses produksi serta penetapan standar operasional dan dokumentasi.

3.6 Daftar Pustaka

Ansel, H. C. (1989). *Pengantar Bentuk Sediaan Farmasi* (4th ed.). UI-Press.

19

Technology,

Gibson, M. (Ed.). (2009). *Pharmaceutical Preformulation and Formulation*. Informa Healthcare.

Kementrian Kesehatan, R. I. (1979). *Farmakope Indonesia* (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia (Ed.); III). Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.

Kementrian Kesehatan, R. I. (2020). *Farmakope Indonesia* (Kementrian Kesehatan Republik Indonesia (Ed.); VI). Kementrian Kesehatan Republik Indonesia.

Lachman, L., Lieberman, H. A., & Kanig, J. L. (1989). *Teori dan Praktek Farmasi Industri* (3rd ed.). UI-Press.

Nokhodchi, A. (2005). An overview of the effect of moisture on compaction and compression. *Pharmaceutical Technology*, 29(1), 46-66.

23

Qui, Y., Chen, Y., & Zhang, G. G. . (2009). *Developing Solid Oral Dosage Forms: Pharmaceutical Theory and Practice*. Academic Press.

Singh, I., & Kumar, P. (2012). Preformulation Studies for Direct Compression Suitability of Cefuroxime Axetil and Paracetamol: A Graphical Representation Using SeDeM Diagram. *Acta Poloniae Pharmaceutica ñ Drug Research*, 69(1), 87-93.

38 Sulaiman, T. N. . (2007). *Teknologi dan Formulasi Sediaan Padat*. Pustaka Laboratorium Teknologi Farmasi Fakultas Farmasi UGM.

17 Thoorens, G., Krier, F., Leclercq, B., Carlin, B., & Evrard, B. (2014). Microcrystalline cellulose, a direct compression binder in a quality by design environment - A review. *International Journal of Pharmaceutics*, 473(1-2), 64-72. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2014.06.055>

BIODATA PENULIS



Dr. apt. Iwan Martha Cahyani, M.Sc.

Dosen Program Studi S1 Farmasi

Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang

Penulis lahir di Kendal tanggal 5 Maret 1983. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi. Menyelesaikan pendidikan Sarjana Farmasi dan Pendidikan Profesi Apoteker pada tahun 2006 dan 2007 di Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang. Gelar Magister (S2) dan Doktorat (S3) diperoleh dari Program Pascasarjana Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada Yogyakarta. Penulis konsen pada bidang minat teknologi farmasi dengan mengampu mata kuliah Formulasi Teknologi Sediaan (FTS) steril dan non-steril, biofarmasetika, teknologi sediaan bahan alam, dan farmasetika.

BAB 4

TABLET TERMODIFIKASI

Oleh Endang Diyah Ikasari

4.1 Pendahuluan

Bentuk dosis padat oral adalah rute pemberian yang disukai untuk banyak obat dan formulasi yang paling banyak digunakan untuk produk pelepasan termodifikasi (Kamboj, 2009). Hal tersebut dikarenakan memberikan beberapa keunggulan dibandingkan dengan bentuk sediaan unit tunggal (misalnya: pelet, kapsul atau tablet). Sistem penghantaran obat *controlled - release* (CRDDS) dapat memberikan pelepasan obat yang dapat diatur lokasi serta sistem pelepasannya (Shargel dan Yu, 1999).

Hal yang perlu diperhatikan pada CRDDS oral adalah bahwa obat harus memiliki penyerapan yang baik sepanjang saluran pencernaan (GIT), difusi pasif, untuk memastikan penyerapan yang berkelanjutan. Waktu rata-rata yang diperlukan untuk melintasi GIT adalah 3-4 jam, meskipun sedikit variasi ada di antara berbagai bentuk sediaan (Debjit *et.al*, 2012). Sebuah kendala utama dalam penghantaran obat oral dikontrol adalah bahwa tidak semua obat diserap merata di seluruh GIT. Beberapa obat diserap dalam bagian tertentu dari GIT saja atau diserap ke tingkat yang berbeda dalam berbagai segmen dari GIT (Alqahtani, *et.al*, 2021)

Faktor yang mempengaruhi penyerapan karena faktor fisiologis, fisikokimia, atau biokimia. PH, kelarutan , dan stabilitas obat memiliki peran penting dalam penyerapan. Kebanyakan obat diserap secara difusi pasif bentuk tak-terion, sehingga tingkat ionisasi pada berbagai pH dapat berpengaruh pada penyerapan (Yahya dan Marline, 2019). Adanya enzim tertentu pada daerah tertentu di GIT juga dapat menyebabkan variabilitas daerah dalam penyerapan obat. Banyak obat menunjukkan BA rendah karena adanya enzim dan *efflux pumps* (Jantzen dan Robinson, 1995).

4.2 Sistem Pelepasan Obat Termodifikasi

4.2.1 Kategori

Kategori untuk sediaan pelepasan obat termodifikasi (Jantzen dan Robinson, 1995) adalah :

1. Tertunda (*delayed release*), sistem ini didasarkan pada mekanisme pelepasan obat yang bergantung pada pH yang mirip dengan formulasi lapis enterik konvensional, tetapi berbeda dalam tempat/target dan karena jenis polimer enterik. Polimer yang paling umum digunakan adalah turunan dari asam akrilik dan selulosa. Polimer ini memiliki kemampuan untuk menahan dari pH rendah beberapa jam.
2. Terkontrol (*sustained release*), sistem ini berguna untuk pelepasan obat secara terkontrol baik pada waktu tertentu. Sistem ini sangat berguna dalam terapi penyakit, yang tergantung pada circadian rhythm
3. Berkelanjutan (*Continuous release*), sistem ini mencakup sistem penghantaran obat apa pun yang mencapai pelepasan obat yang lambat dalam jangka waktu yang lama
4. Diperpanjang (*Prolong release*), bentuk sediaan yang melepaskan obat lebih lambat dari bentuk konvensional dan

harus mengurangi frekuensi dosis

5. Penargetan pada Lokasi khusus (*Site specific targeting*), sistem ini mengacu pada penargetan obat langsung ke sistem biologis tertentu. Dalam hal ini target berdekatan dengan atau di organ atau jaringan yang sakit.
6. Penargetan reseptor (*Receptor targeting*), sistem penargetan pada reseptor spesifik yang memenuhi aspek penghantaran obat.

4.2.2 Keuntungan

1. Peningkatan waktu dalam jendela terapeutik karena C_{max} lebih rendah
2. Memiliki kinetika yang mirip dengan infus IV, dengan kemudahan tablet
3. Mengurangi frekuensi dosis
4. Meningkatkan kepatuhan pasien
5. Mengurangi iritasi lambung dan efek samping
6. Dimungkinkan untuk meningkatkan ketersediaan hayati
7. Meringankan risiko *dose dumping*
8. Mengurangi fluktuasi tingkat sirkulasi obat
9. Menghindari dosis malam hari
10. Efek yang lebih seragam

4.2.3 Kerugian

1. Jika dosis toksik diberikan, sulit penanganannya (butuh waktu yang lama)
2. Efek lintasan pertama yang kuat dengan tetap berada di bawah titik jenuh enzim metabolisme
3. Risiko *Dose Dumping* (perangkat pengiriman gagal) dosis langsung yang besar
4. Jadwal dosis yang tidak fleksibel
5. Biasanya tidak bisa membagi tablet

4.2.4 Alasan Pelepasan Obat Termodifikasi

Beberapa obat yang memiliki waktu paruh yang panjang, tahan lama dan harus diberikan dalam sehari untuk memenuhi kadar terapeutik obat dalam darah efek yang diinginkan. Di sisi lain, ada obat yang tidak bertahan lama, sehingga membutuhkan dosis beberapa kali dalam sehari untuk mencapai tingkat terapeutik yang diinginkan. Beberapa dosis dalam sehari membuat pasien tidak nyaman dan dapat mengakibatkan dosis yang terlewat, karena ketidakpatuhan pasien. Kelemahan lain dari dosis ganda adalah bahwa ketika dosis tidak diberikan sesuai jadwal, kadar obat yang dihasilkan membuat terapi kurang optimal. Jika dosis diberikan terlalu sering, konsentrasi toksik minimum dapat berakibat pada efek samping toksik yang dihasilkan. Jika dosis terlewatkan, kadar obat dapat berada di bawah konsentrasi efektif minimum (Selly, 1999).

4.2.5 Faktor dalam Formulasi dengan Pelepasan Termodifikasi

A. Sifat fisiokimia obat (Shargel dan Yu, 1999)

1. Kelarutan: batas kelarutan terendah untuk sediaan diketahui 0,1 mg/ml. Hal tersebut dikarenakan obat harus dalam bentuk larutan sebelum diserap. Obat yang memiliki kelarutan dalam air rendah biasanya mengalami masalah bioavailabilitas secara oral karena terbatasnya waktu transit GI dari obat yang tidak terlarut dan terbatasnya kelarutan di tempat penyerapan. Obat yang memiliki kelarutan air yang ekstrim tidak diinginkan karena terlalu sulit untuk mengontrol pelepasan obat dari bentuk sediaan. Kelarutan yang bergantung pada pH fisiologis yaitu variasi kelarutan pada pH GI yang berbeda tidak diinginkan (misalnya Aspirin, yang kurang larut di lambung, tetapi lebih larut di usus) karena akan menghasilkan variasi laju pelarutan.
2. Koefisien partisi: karena membran biologis bersifat lipofilik, maka koefisien partisi obat sangat mempengaruhi ketersediaan hayati obat. Obat yang memiliki nilai koefisien

partisi rendah akan memiliki kelarutan lipid yang sangat sedikit dan obat akan dilokalisasi pada fase air pertama yang bersentuhan misalnya asam barbiturat. Obat yang memiliki nilai koefisien partisi tinggi menyebabkan lebih banyak obat yang larut dalam lipid dan tidak akan keluar dari membran lipid setelah masuk ke dalam membran. Nilai koefisien partisi di mana aktivitas optimal diamati adalah sekitar 1000:1 dalam sistem 1-oktanol/air.

3. Stabilitas obat secara *in-vivo*: karena sebagian besar sistem penghantaran obat melalui gastroretentif dan dirancang untuk melepaskan obat selama GIT, maka obat harus stabil di lingkungan GI. Obat yang tidak stabil tidak dapat diformulasikan dengan sistem penghantaran secara oral, karena masalah bioavailabilitas. Misalnya - Nitrogliserin.
4. Ikatan obat dengan protein: efek farmakologi obat tergantung pada konsentrasi obat yang tidak terikat dari konsentrasi total dan semua obat terikat sampai batas tertentu pada protein plasma dan atau jaringan. Ikatan obat dengan protein memainkan peran penting dalam efek terapeutiknya terlepas dari jenis bentuk sediaannya.
5. pKa dan ionisasi obat pada pH fisiologis: seperti yang kita ketahui bahwa obat dapat diabsorpsi dalam bentuk tidak terionkan. Kisaran pKa untuk obat asam di mana ionisasi terjadi pada pH sekitar 3,0 – 7,5 dan kisaran pKa obat basa ionisasi terjadi pada pH sekitar 7,0-11,0. Obat sebaiknya dalam keadaan tidak terionisasi sebesar 0,1 – 5,0%. Obat yang sebagian besar dalam bentuk terionisasi tidak baik untuk sistem penghantaran obat secara oral. Misalnya: Hexamethonium.
6. Mekanisme dan tempat penyerapan: obat yang diserap secara difusi pasif atau transport melalui pori selama berada di GIT adalah kandidat yang cocok untuk sistem penghantaran obat oral.

7. Ukuran molekul dan kemampuan difusi (Baek *et al.*, 2017): ukuran molekul yang besar adalah kandidat yang buruk untuk sistem penghantaran obat oral karena rendahnya kemampuan obat untuk menembus membran polimer. Kemampuan menembus tergantung pada ukuran dan bentuk rongga membran. Koefisien difusi obat dengan berat molekul menengah yaitu ~ 100 hingga 400 Dalton, melalui rentang polimer fleksibel dari 10^{-6} hingga 10^{-9} cm²/detik. Untuk obat yang memiliki berat molekul > 500 Dalton, koefisien difusi sangat kurang yaitu kurang dari 10^{-12} cm²/detik. Obat-obatan sangat sulit untuk mengontrol laju pelepasan obat dari bentuk sediaan misalnya protein dan peptida.
8. Ukuran dosis (Schall R, 2012): jika suatu produk memiliki ukuran dosis $> 0,5$ gram, adalah kandidat yang buruk untuk sistem penghantaran obat secara oral, karena peningkatan sebagian besar obat, sehingga meningkatkan volume produk.

B. Sifat fisiologis

1. Penyerapan: Untuk sistem penghantaran obat secara oral, laju penyerapan obat (k_a) harus lebih besar daripada laju pelepasan obat (k_r) dari bentuk sediaan yaitu $k_r \ll k_a$. Beberapa kemungkinan alasan untuk tingkat penyerapan yang rendah adalah kelarutan air yang buruk, koefisien partisi kecil, hidrolisis asam, dan metabolisme atau tempat penyerapannya.
2. Distribusi: Obat dengan volume distribusi yang tinggi, mempengaruhi laju eliminasi obat, merupakan kandidat yang buruk untuk sistem penghantaran obat termodifikasi secara oral misalnya Chloroquine.
3. Metabolisme: Obat yang merupakan penginduksi metabolisme, penghambat metabolisme, mengalami *first-pass effect* adalah kandidat yang buruk karena sulit untuk mempertahankan kadar konstan dalam darah misalnya

levodopa, nitrogliserin.

4. Waktu paruh obat: Obat yang memiliki waktu paruh biologis antara 2 hingga 8 jam paling cocok untuk sistem penghantaran obat modifikasi secara oral. Waktu paruh biologis < 2 jam, akan membutuhkan dosis besar. Untuk waktu paruh biologis >8 jam formulasi obat dalam sistem penghantaran obat secara tertunda tidak diperlukan.
5. Indeks terapi: Obat dengan indeks terapeutik yang lebih sempit biasanya kandidat yang buruk untuk sistem penghantaran obat termodifikasi secara oral karena keterbatasan teknologi untuk mengontrol pelepasan obat.
6. Hubungan respons dengan konsentrasi obat dalam plasma: Umumnya respons farmakologis obat tergantung pada konsentrasi obat daripada ukuran dan dosis. Tetapi beberapa aktivitas farmakologis obat tidak bergantung pada konsentrasi plasma, yang merupakan kandidat yang buruk untuk sistem penghantaran secara oral. Misalnya Reserpine.
7. Ketergantungan konsentrasi pada transfer obat: Transfer obat dari satu kompartemen ke kompartemen lainnya.

C. Teknik untuk Menghasilkan Pelepasan Obat Termodifikasi

Teknologi ini terutama didasarkan pada (Gabar, *et.al*, 2018)

1. Memodifikasi disolusi obat dengan mengontrol masuknya cairan biologis ke dalam obat melalui penggunaan penyalut/penghalang.
2. Mengontrol kemampuan difusi obat dari sediaan.
3. Reaksi/interaksi secara kimiawi antara zat aktif, zat tambahan atau cairan biologis pada organ tertentu.

Tabel 4.1 Sistem Sediaan Pelepasan Termodifikasi

Sistem pelepasan termodifikasi	<ul style="list-style-type: none"> • Disolusi • <i>Diffusion Granules</i> • Enterik • Reservoir • Matriks <ul style="list-style-type: none"> ○ Inert ○ Dapat terkikis (erosi) ○ Membengkak (swelling/difusi) ○ Hidrofilik • Pompa Osmotik • <i>Repeat action</i> • <i>Modified Density</i> • <i>Hydrodynamic Balanced System</i> • <i>Effervescen</i> • Mikropartikel • Resin Pertukaran Ion
Disolusi	<ul style="list-style-type: none"> • Spansule 1956 • Compazine (Antiemetik) • Sistem kapsul dengan partikel yang memiliki lapisan spesifik dan ketebalan berbeda, menghasilkan pelepasan obat yang stabil • Bahan polimer seperti Etil selulosa, Selulosa Asetat Ftalat • Formulasi partikel kecil bisa jadi sulit
<i>Diffusion Granules</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Membran kopolimer semi-permeabel yang tidak terkikis • Memungkinkan air menembus dan obat berdifusi keluar

SODA (<i>Spheroidal Oral Drug Acid</i>)	<p>Sistem Penyerapan Obat Oral Spheroidal</p> <ul style="list-style-type: none"> • Membran Asam Akrilik Semi permeabel, tidak terkikis • Cardizem CD (Diltiazem) menggunakan dua jenis bahan berbeda serta ketebalan membrane yang berbeda untuk mengontrol kapan obat mulai terlepas • Verelan (Verapamil)
<i>Hydrodynamic Pillow System</i>	<p>Biarkan SODA, yang biasanya digunakan dalam kapsul, dikompresi menjadi tablet dengan</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Mengikuti SODAS 2. Mengembang dan berkontraksi saat dikompresi untuk mencegah kerusakan pada SODAS
Kapsul keras dengan granul lapis enterik	<ul style="list-style-type: none"> • Segera melepaskan granul • Tertunda
Sistem <i>reservoir</i>	Atau Sistem membran
Sistem Matriks	<ul style="list-style-type: none"> • Sistem Monolitik • Koefisien difusi obat dalam matriks mengontrol laju • Jenis <ul style="list-style-type: none"> ○ Dapat terkikis/erosi ○ Hidrofilik ○ Inert/swelling
Matriks Lilin yang Dapat Terkikis	<ul style="list-style-type: none"> • Obat yang tersuspensi dalam lemak atau lilin, <ul style="list-style-type: none"> ○ Tergantung pH ○ Tergantung enzim ○ Tergantung makanan

Matriks Inert	<ul style="list-style-type: none"> • Matriks Hidrofilik • Gradumet Ferro-Folic 500 memiliki lapisan pelepasan langsung dan lapisan matriks inert • pH Independen • Enzim independen. • Tergantung pada kelarutan dalam cairan GI • Digunakan dengan sifat obat hidrofilik • Bahan matriks <ul style="list-style-type: none"> ○ Polietilen ○ Polivinil ○ Polimetakrilat • Dua teknik Mix
Inert Matriks dengan <i>Reservoir</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Coating Film • Obat Matriks Hidrofilik • Tablet <i>immediate release</i> sebagai <i>reservoir</i> • Tidak dapat membelah
Matriks Hidrofilik	<ul style="list-style-type: none"> • Bahan yang tidak dapat dicerna (Bahan Polimer), tetapi matriks pecah (karena untuk sifat disintegan) menjadi partikel kecil <ul style="list-style-type: none"> ○ Karboksimetilselelulosa ○ Hidroksipropil Metilselulosa ○ Natrium Alginat
Pompa Osmotik	<ul style="list-style-type: none"> • Membran semipermeabel hanya memungkinkan air ke dalam sistem • Tekanan yang meningkat memaksa obat keluar dari lubang • Sering digabungkan dengan pompa <i>Push</i> • Mengikuti pelepasan orde nol
<i>Repeat action</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Sistem Tablet di dalam Tablet <ul style="list-style-type: none"> ○ Lapisan gula luar ○ Lapisan obat pelepasan segera

	<ul style="list-style-type: none"> ○ Tablet Enterik • Lapisan dalam biasanya dilepaskan 4-6 jam setelah tertelan
<i>Modified Density</i>	<ul style="list-style-type: none"> • Pentenggelam (Sinker) • Dirancang untuk tetap berada di lambung hingga 12 jam • Kapsul semipermeabel ditimbang dengan <ul style="list-style-type: none"> ○ Barium Sulfat ○ Titanium oksida ○ Seng oksida ○ Serbuk Besi (tidak dapat diserap) • Obat dicampur ke dalam matriks etilselulosa, hidroksipropilslulosa atau tepung maizena untuk mengontrol
<i>Hydrodynamic Balanced System/Floating</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Floater</i>s • Dirancang untuk mengapung, • Dikombinasikan dengan Koloid Hidrofilik seperti akasia • Mengikis
Mikropartikel	<ul style="list-style-type: none"> • Mikropartikel dalam matriks, sebagai partikel, yang dimasukkan ke dalam kapsul • Saat air menembus membran, obat dipaksa keluar
Adhesif	<ul style="list-style-type: none"> • Tablet / pelet • Membran yang mengontrol pelepasan obat • Terkikis sepenuhnya
Resin Pertukaran Ion	<ul style="list-style-type: none"> • Obat dilepaskan dengan paparan HCl • Stabil & enak • Membutuhkan obat yang dapat diionisasi

Sumber : (Jantzen dan Robinson, 1995)

Polimer yang biasa digunakan untuk pelepasan termodifikasi
(Qiu, et.al., 2000)

- 1. Nonbiodegradable Hydrophobic Polymer :** Inert, Matriks dapat diambil setelah obat habis dalam kondisi utuh (*intact*), sebagai *rate-limiting step barrier* terhadap transport dan pelepasan obat dari sediaan. Contoh: *Ethyl cellulose (EC)*, *Cellulose acetate (CA)*, *Polyethylene (PE)*, *Polyvinyl chloride (PVC)*, *Polyethylene vinyl acetate (PVA)*
- 2. Hydrogel :** Polimer ini mengembang tetapi tidak larut bila kontak dengan air, inert, matriks dapat diambil utuh dari tempat aplikasinya, fungsinya sebagai *rate-limiting barrier* terhadap transport dan pelepasan obat dari sediaan. Contoh: *Polyhydroxyethyl methylacrylate (p-HEMA)*, *Croos-linked polyvinyl alcohol (PVA)*, *Croos-linked polyvinyl pyrrolidone (PVP)*, *Polyacrylamide*, *Dextrans*
- 3. Soluble polymer :** Bahan ini mempunyai BM < 75000 dalton, uncross-linked polymer, larut dalam air, kecepatan disolusi berkurang dengan naiknya BM, bahan ini dapat digunakan sendiri atau kombinasi dengan polimer hidrofobik sehingga memberikan pelepasan obat yang lebih lambat. Contoh: *Polyethyleneglycol (PEG)*, *uncross-linked PVA/PVP*, *HPMC*, *methocel*, *Copolymers of methacrylic acid acrylic, acid methyl ester (Eudragit L)*
- 4. Biodegradable polymers :** Bahan ini hilang secara lambat dari tempat aplikasinya karena reaksi kimia, seperti hidrolisis, pelepasan obat dari sediaan sebagai akibat erosi permukaan. Contoh : *Polylactic acid (PLA)*, *Polyglycolic acid (PGA)*, *Polycaprolactone (PCL)*, *Polyanhydrides* dan *polyorthoesters*

4.3 Soal Latihan

Soal : Diketahui formula tablet *floating* mengandung Metoprolol , HPMC K4M, HPMC K100M, NaHCO₃, Magnesium Stearat , Microcrystalline cellulose.

1. Jelaskan penambahan bahan tambahan mana yang paling baik dalam media asam lambung dengan mempertimbangkan *swelling index*, sehingga metoprolol dapat *release* ?
2. Mengapa penambahan magnesium stearat pada formula tersebut dapat menurunkan bioavailabilitas?
3. Bahan tambahan manakah yang fungsinya sebagai pembentuk gas dengan asam lambung pada formula, jelaskan mekanisme pelepasan obat tersebut!

4.4 Ringkasan

Bentuk sediaan pelepasan yang dimodifikasi adalah sistem penghantaran obat berdasarkan formulasi dan desain produk, dengan pelepasan obat termodifikasi dibandingkan bentuk sediaan konvensional. Pelepasan obat dapat ditunda atau diperpanjang. Jadi bentuk sediaan dengan pelepasan yang dimodifikasi adalah bentuk sediaan yang ideal dan memiliki beberapa aplikasi di farmasi seperti pengurangan fluktuasi kadar darah obat, pengurangan frekuensi dosis, peningkatan kepatuhan pasien, pengurangan efek samping yang merugikan, pengurangan biaya perawatan kesehatan secara keseluruhan.

4.5 Daftar Pustaka

Alqahtani, MS, Kazi, M, Alsenaidy, MA, Ahmad, M. (2021) 'Advances in Oral Drug Delivery', *Pharmacol*, 12.

<https://doi.org/10.3389/fphar.2021.618411>

Baek, J.-S. *et al.* (2017) 'Controlled-release nanoencapsulating microcapsules to combat inflammatory diseases', *Drug Design, Development and Therapy*, 11, pp. 1707–1717.
<https://doi.org/10.2147/DDDT.S133344>.

33 Debjit Bhowmik, Harish Gopinath, B. Pragati Kumar, S. Duraivel, K.P.S.K. (2012) 'Controlled Release Drug Delivery Systems', *The Pharma Innovation*, 1(10), pp. 24–32.
https://www.thepharmajournal.com/vol1Issue10/Issue_dec_2012/3.1.pdf

Gabar v, Jozsef K, Peter V, Miklos V, et. a. (2018) 'Matrix Sytem for Oral Drug Deliver: Formulation and Drug Release', *Drug Discovery Today: Technologies*, 27, pp. 71–80.
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ddtec.2018.06.009>

Jantzen GM, Robinson J., (1995) 'Sustained and controlled-release drug delivery systems', in R.C. Banker GS (ed.) *Modern Pharmaceutics*. 3rd ed. New York, pp. 575–609.
<http://dx.doi.org/10.1201/9780824744694.ch15>

Kamboj S, G.G. (2009) 'Matrix Tablets: Essential Tools for Oral Controlled Release Dosage Forms', *Pharmainfo.net*, 7(6).
https://www.researchgate.net/journal/Pharmaceutical-Reviews-1918-5561?_tp=eyJjb250ZXh0Ijp7ImZpcnN0UGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIiwicGFnZSI6InB1YmxpY2F0aW9uIn19

Qiu Y, Zhang G, Wu.D. (2000) *Handbook of Pharmaceutical Controlled Release Technology*. New York: Marcell Dekker.

Schall R (2012) 'Bioequivalence of controlled release calcium antagonists', *Clinical Pharmacokinetics*, 32, pp. 75–89.
<https://doi.org/10.2165/00003088-199732010-00004>

Selly (1999) 'Controlled Drug Delivery', *Drug Dev.Ind.Pharm*, 128, p.

243.

https://www.google.com/url?sa=t&source=web&rct=j&opi=89978449&url=https://www.researchgate.net/publication/287399962_Modified_release_dosage_forms&ved=2ahUKEwiUtOCX_LeLAxWcSWwGHddTF-QQFnoECBYQAQ&usg=AOvVaw3FPDJYYwjJt8JI3ggZGadn

Shargel L, Yu.A. (1999) 'Modified Release Drug Products', in *Applied Biopharmaceuticals and Pharmacokinetics*. McGraw Hill, pp. 169-171.

Yahya El, IR, Marline, A. (2019) 'Review: Matriks Polimer yang Digunakan pada Tablet Sustained Release', *Majalah Farmasetika*, 4(3).

<https://jurnal.unpad.ac.id/farmasetika/issue/view/1260>

BIODATA PENULIS



Dr. apt Endang Diyah Ikasari, M.Si

5 Dosen Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang

Penulis lahir di Tegal tanggal 18 Januari 1976. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi Pendidikan Profesi Apoteker Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Fakultas Farmasi dan menyelesaikan program profesi apoteker pada tahun 2000. Program S2 dan S3 pada fakultas yang sama dengan fokus di bidang Teknologi Farmasi.

BAB 5

TABLET SALUT

Oleh Suwarmi

5.1 Pendahuluan

Tablet salut (film-coated tablet) merupakan salah satu bentuk sediaan farmasi yang paling umum digunakan untuk penghantaran obat ke dalam tubuh. Sediaan ini terdiri dari inti tablet yang dilapisi dengan lapisan tipis bahan pelapis, yang dikenal dengan "salut". Proses pembuatan tablet salut melibatkan berbagai teknik dan bahan yang harus dipilih dengan hati-hati untuk memastikan kestabilan, efektivitas, dan keamanan sediaan. Teknologi yang digunakan dalam pembuatan tablet salut juga terus berkembang, dengan tujuan untuk meningkatkan efisiensi dan kontrol pelepasan obat sesuai dengan kebutuhan terapi tertentu.

Bahan penyalut pada tablet berfungsi untuk melindungi obat dari berbagai faktor eksternal, seperti cahaya, panas, dan oksigen. Selain itu, bahan penyalut juga berfungsi untuk memperbaiki sifat fisik tablet dan meningkatkan stabilitas. Penyalutan tablet adalah suatu proses dimana lapisan bahan penyalut diaplikasikan pada permukaan suatu sediaan tablet untuk memperoleh manfaat tertentu yang utamanya berkisar dari ke-10-dahan identifikasi produk dan meningkatkan stabilitas tablet. Proses penyalutan menggunakan pemasukan dan pengeringan formulasi pada permukaan obat secara konsisten sehingga membentuk penyalut yang seragam. Proses penyalutan yang tidak baik akan menyebabkan kerusakan pada tablet

seperti chipping, erosi, variasi warna pada tablet sehingga menyebabkan kelarutan dan stabilitas obat yang menurun.

5.3 Definisi Tablet Salut

Tablet bersalut adalah tablet kompresi/ kempa yang disalut dengan zat penyalut yang cocok untuk maksud dan tujuan tertentu. Pada penyalutan tablet digunakan tablet kempa yang disalut dengan campuran berbagai macam zat seperti damar, gom, gelatin, pengisi, gula, plasizer, polioliol, zat pewarna dan penambah rasa pada zat aktif. Bahan untuk penyalut dibuat sebagai larutan atau suspensi dalam pembawa yang mudah menguap (Charles J.P Siregar, 2010). Tujuan penyalutan tablet adalah sebagai berikut:

1. Untuk menutupi bau, warna atau rasa yang tidak sedap dari tablet
2. Untuk memberikan perlindungan fisik dan/atau kimia terhadap obat dan melindungi obat dari lingkungan eksternal (terutama udara, kelembaban, dan cahaya) sehingga stabilitas meningkat
3. Untuk memperpanjang umur simpan obat.
4. Untuk meningkatkan kemudahan menelan bentuk dosis besar.
5. Untuk mengubah dan/atau mengendalikan laju pelepasan obat seperti pada produk aksi berulang, pelepasan tertunda (berlapis enterik) dan pelepasan berkelanjutan
6. Untuk menggabungkan obat-obatan yang tidak kompatibel menjadi satu bentuk dosis tunggal
7. Meningkatkan kekuatan mekanis bentuk sediaan.
8. Memperbaiki tampilan produk dan membantu identifikasi oleh produsen, apoteker dan pasien (kebanyakan berwarna)(Basu dkk, 2013).

4.2 Jenis Tablet Salut

4.2.1 Tablet salut gula (*sugar coated tablet*)

Pada tablet ini, tablet inti (*core tablet*) disalut dengan beberapa lapisan gula, selapis demi selapis sehingga terjadi penambahan bobot lebih dari 30% dari berat awal. Salut yang terbuat dari gula bertujuan untuk mengurangi rasa pahit dari bahan utama obat sehingga dapat lebih mudah dikonsumsi. Bahan yang biasanya digunakan untuk melapisi tablet ini yaitu polisakarida atau sukrosa.

Tujuan tablet salut gula:

- Melindungi obat dari udara, kelembapan, dan cahaya
- Menutupi bau dan rasa obat yang tidak enak
- Membuat obat lebih mudah ditelan
- Membuat penampilan tablet lebih menarik

Masalah yang muncul pada pembuatan salut gula

1. Masalah pada ketahanan tablet inti

Tablet yang pecah tidak hanya menjadi masalah karena tablet yang rusak tidak akan laku, akan tetapi bagian pecahan bisa menempel ke permukaan tablet yang tidak rusak.

2. Permasalahan kualitas pada produk akhir

a. *Chipping* (sumbing)

Kerapuhan yang meningkat dengan penggunaan pengisi dan pigmen yang tidak larut secara berlebihan atau jumlah polimer yang rendah dan penambahan polimer yang sedikit menyebabkan lapisan penyalut yang sumbing.

b. *Cracking* (retak)

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

c. Penyalut yang tidak kering

Apabila kadar gula yang digunakan lebih dari 5 % maka penyalut tidak bias/ sulit untuk mengering.

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

Formulasi salut gula bersifat sangat lengket, terutama saat mulai mengering, sehingga tablet yang berdekatan akan lengket sesamanya. Tablet berhimpitan membentuk lapisan berganda akan menjadi masalah saat tablet yang disalut memiliki permukaan datar yang bisa dengan mudah bersentuhan satu sama lain. Permasalahan lainnya ada tablet dosis tinggi berbentuk kapsul yang memiliki dinding pinggiran tablet yang luas. Pemilihan yang tepat dari desain punch secara efektif dapat meminimalkan masalah ini.

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

1. *Sealing (waterproofing)*

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

2. Pelapisan dasar (*subcoating*)

Pelapisan dasar digunakan untuk membulatkan tepi tablet dan meningkatkan ukuran tablet. Penyalutan gula dapat meningkatkan berat tablet 50 – 100 %. Formulasi subcoating mengandung bahan pengisi dengan konsentrasi tinggi seperti; talkum, kalsium karbonat, kalsium sulfat, kaolin dan titanium dioksida. Selain bahan pengisi juga ada bahan pembentuk lapis tipis seperti akasia, gelatin, turunan selulosa yang berfungsi untuk meningkatkan kekuatan struktur penyalut. Lapisan dasar dipakai berturut-turut dengan cara yang sama sampai tepi tablet tertutup dan hilang, ketebalan yang diinginkan tercapai. Untuk proses penyemprotan, suatu suspensi pelapis dasar yang mengandung pengikat dan bubuk yang tidak dapat larut disemprotkan secara berselang waktu ke tumpukan tablet

3. *Smoothing process*

Proses ini adalah menghilangkan lapisan kasar yang terbentuk pada langkah 2 dengan penerapan sirup sukrosa.

4. *Colouring* (pewarnaan)

Pada proses ini digunakan pigmen berbahan dasar titanium untuk tujuan

5. *Pollishing* (pengkilapan)

Tablet salut dipoles secara efektif untuk memberikan karakteristik kilap, biasanya menggunakan beeswax, carnauba wax.

6. Pencetakan

Pada proses pencetakan diperlukan tinta yang tidak dapat dihapuskan untuk karakterisasi.

4

4.2.2 Tablet Salut film

Tablet salut film adalah tablet kempa yang disalut dengan salut tipis, berwarna atau tidak dari bahan polimer yang larut dalam air yang

hancur cepat di dalam saluran cerna. Untuk memberikan kekuatan lebih pada tablet, pelapisan film digunakan sebagai alternatif pelapisan gula. Tablet kempa dapat disalut dengan lapisan film yang terbentuk dari polimer atau campuran polimer agar mudah ditelan, terlindung dari pengaruh cahaya atau kelembaban, terlindung dari pengaruh asam lambung, dan mengontrol laju pelepasan obat. Polimer seperti HPC (Hidroksipropil selulosa), HPMC (Hidroksipropilmetil selulosa), dan Etil selulosa digunakan untuk teknik ini.

Beberapa keuntungan penggunaan teknologi film coating yaitu (1). waktu proses yang lebih cepat, (2) pengurangan luas area produksi, (3) peningkatan berat yang minimum, (4) otomatisasi, seiring dengan perkembangan teknologi proses penyalutan lapis tipis dapat diotomatisasi (Saifullah, 2007)

Bahan-bahan Penyalutan Lapisan Tipis (film coating), antara lain :

- a. Polimer, pemilihan polimer ditentukan berdasarkan kelarutannya dalam pelarut pembawa dan pengaruh polimer tersebut terhadap stabilitas bahan aktif, bersifat inert, sifat mekanik polimer serta sifat estetika polimer sesudah penyalutan (Saifullah, 2007). Polimer yang banyak digunakan untuk penyalutan ini adalah turunan dari selulosa yang memiliki berat molekul tinggi (Cole, 2001), contohnya HPMC. Beberapa alasan menggunakan polimer HPMC yaitu (1) kelarutan polimer yang khas dalam cairan lambung-usus serta dalam sistem pelarut organik dan pelarut air, (2) tidak berpengaruh dalam kekerasan tablet dan pemakaian obat, (3) fleksibilitas, mengurangi resistensi, tidak memiliki rasa atau bau, (4) stabil terhadap panas, cahaya, udara, dan dapat disesuaikan dengan tingkat kelembaban, (5) mempunyai kemampuan untuk mencampurkan zat warna atau zat aditif lainnya kedalam lapisan tipis tanpa kesukaran (Lachman, dkk., 1994).

² b. Pelarut (Pembawa), dalam memilih pelarut atau sistem campuran pelarut, ada beberapa faktor yang harus yang dipertimbangkan. Faktor utama yang perlu dipertimbangkan ialah kemampuan pelarut untuk melarutkan polimer yang akan digunakan. Volatilitas atau kemudahan pelarut menguap perlu diperhatikan. Sifat volatilitas yang kurang baik dari pembawa selain dapat berakibat kesulitan dalam proses penyalutan juga menyebabkan proses pembentukan lapisan tipis yang coherent dari bahan penyalut pada permukaan substrat sukar dikendalikan (Saifullah, 2007).

² c. Plastisizer, apabila dalam penyalutan film hanya menggunakan polimer saja akan dihasilkan lapisan film yang rapuh, mudah pecah, dan mudah terkelupas. Untuk memperbaiki hal tersebut, diperlukan plasticizer untuk mempertinggi keluwesan dan fleksibilitas dari lapisan tipis penyalut tersebut. Polietilen Glikol (PEG) bentuk padat dapat digunakan sebagai film-coating dan dapat digunakan sebagai hydrophilic polishing materials. PEG padat digunakan sebagai plasticizer untuk membentuk lapisan penyalut dengan polimer. Pada tablet salut film penggunaan PEG bentuk cair dapat menaikkan permeabilitas airnya sehingga tablet mudah ditembus cairan tubuh kemudian pecah dan melepaskan obatnya. PEG bermanfaat sebagai plasticizer pada produk mikroenkapsulasi untuk menghindari supaya tidak pecah lapisan penyalutnya saat dikempa menjadi tablet (Rowe dkk., 2003). PEG (BM 200 sampai 600) ini berbentuk cair pada temperatur kamar dan dipakai sebagai bahan pembentuk plastik untuk larutan penyalut lapisan

⁷ 4.2.3 Tablet Salut Enterik

Pada saat obat ditelan dan masuk ke dalam saluran pencernaan yaitu lambung, ada beberapa obat yang dapat rusak atau inaktif karena cairan lambung atau dapat mengiritasi mukosa lambung. Obat-obat ini

perlu dilapisi dengan salut enterik untuk melindungi inti tablet sehingga tidak hancur pada lingkungan asam lambung, mencegah kerusakan bahan aktif yang tidak stabil pada pH rendah, melindungi lambung dari efek iritasi dari obat tertentu dan untuk memfasilitasi penghantaran obat yang diabsorpsi di usus (Aulton, 1988).

Salut enterik terbuat dari bahan yang tidak mudah hancur oleh asam lambung sehingga mampu melindungi obat yang sangat sensitif terhadap zat asam. Beberapa jenis obat tertentu dapat dicerna secara perlahan di usus kecil agar kinerjanya lebih efektif. Jenis obat ini tidak dianjurkan untuk dihancurkan atau dikunyah saat dikonsumsi. Tujuannya agar selaputnya tidak rusak. Bila selaput rusak, kandungannya yang sensitif oleh zat asam dapat bereaksi dengan asam lambung. Akibatnya, efektivitas obat dapat berkurang atau bahkan menyebabkan masalah pada tubuh. Polimer yang banyak digunakan dengan tujuan salut enterik adalah selulosa asetil ptalat, polivinil asetil ptalat, dan akrilat. Polimer penyalut umumnya menggunakan pelarut organik.

4.2.5. Tablet salut terkompresi

Tablet salut terkompresi berfungsi seperti tablet salut gula atau salut selaput yang memungkinkan salut tersebut dapat menutupi zat yang pahit, menutupi hal yang tidak menyenangkan atau tampilan tablet yang berbintik-bintik, atau menegah terjadinya iritasi lambung atau inaktivasi oleh cairan lambung (Banker and Baley, 1989)

4.3 Soal Latihan

1. Jelaskan manfaat tablet salut gula!
2. Mengapa suatu tablet perlu dibuat menjadi salut enterik?
3. Jelaskan permasalahan apa saja yang terjadi pada produk akhir tablet salut gula!

4.4 Ringkasan

2 Tablet bersalut adalah tablet yang disalut dengan zat penyalut yang cocok untuk maksud dan tujuan tertentu (Anonim, 1979). Bahan penyalut pada tablet berfungsi untuk melindungi obat dari berbagai faktor eksternal, seperti cahaya, panas, dan oksigen. Selain itu, bahan penyalut juga berfungsi untuk memperbaiki sifat fisik tablet dan meningkatkan stabilitas. Penyalutan tablet adalah suatu proses dimana lapisan bahan penyalut diaplikasikan pada permukaan suatu sediaan tablet untuk memperoleh manfaat tertentu yang utamanya berkisar dari kemudahan identifikasi produk dan meningkatkan stabilitas tablet.

4.5 Daftar Pustaka

- Anonim, 1979. *Farmakope Indonesia*, 3rd ed. Depes RI, Jakarta.
- 30 Aulton, M., 1988. *Pharmaceutics: The Science of Dosage Form Design: Health Science Book*. Churchill Livingstone, New York.
- Banker, G.S., Pick, G.E., Baley, G.I., 1989. *Pharmaceutical Dosage Forms: Tablets, Volume 1*, 2nd ed. Decker Inc, New York.
- Basu A, De A, D.S., 2013. Techniques of Tablet Coating : Concepts and Advancements : A Comprehensive review. *Rev J Pharm Pharm Sci*, **2**: 1–6.
- 10 Charles J.P Siregar, 2010. *Teknologi Farmasi Sediaan Tablet Dasar-Dasar Praktis*. Jakarta, EGC.
- Lachman, L., & Lieberman, H.A., 1994. *Teori Dan Praktek Farmasi*

Industri, Edisi Kedua, 2nd ed. UI Press, Jakarta.

Rowe, R.C., Sheskey, P.J., dan Owen, S.C., 2003. *Handbook of Pharmaceutical Excipients, Fifth Edition*.

Saifullah, T.N.S., 2007. *Teknologi Dan Formulasi Sediaan Tablet*. Universitas Gadjah Mada, Yogyakarta.

BIODATA PENULIS



Dr⁵ Apt. Suwarmi, M.Sc.
Dosen Program Studi S1 Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi

Penulis lahir di Cilacap tanggal 7 Januari 1970. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi S1 Farmasi Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang. Menyelesaikan pendidikan S1 pada Fakultas Farmasi Universitas Surabaya (UBAYA) dan melanjutkan Program Studi Magister Farmasi Saintek (S2) dan Program Doktor Ilmu Farmasi (S3) Fakultas Farmasi Universitas Gadjah Mada. Riwayat mengajar penulis mata kuliah teknologi farmasi, Formulasi Teknologi Sediaan (FTS) steril, kosmetikologi dan farmasi fisika.

BAB 6

TABLET KUNYAH DAN EFFERVESCENT

Oleh Yani Kresnawati

6.1 TABLET KUNYAH

Tablet kunyah adalah salah satu bentuk sediaan oral yang memiliki beberapa keunggulan, salah satunya adalah pemberian obat secara oral tanpa adanya air. Tablet kunyah adalah tablet yang dirancang untuk diproses dengan cara dikunyah dengan tujuan untuk memudahkan pelepasan bahan aktif. Tablet kunyah hancur dengan halus saat dipecah dan tidak meninggalkan rasa yang tidak enak. Tablet kunyah memudahkan proses menelan karena produk awalnya dipecah menjadi partikel-partikel di rongga mulut.

Tablet ini cocok digunakan untuk pasien yang mengalami kesulitan menelan. Kesulitan menelan (disfasia) umum terjadi pada semua kelompok usia, terutama orang tua dan anak-anak yang mengalami kesulitan saat menelan tablet atau kapsul konvensional. Selain itu karena tablet kunyah mempunyai rasa yang enak, mudah dibawa, dan mudah diberikan, tablet kunyah dapat dipasarkan ke konsumen dengan berbagai rentang usia.

Tablet kunyah memiliki keuntungan dapat diproduksi dengan bobot tablet yang besar dibandingkan dengan tablet konvensional yang biasanya kurang dari 1000 mg. Sehingga

tablet dapat didesain dengan berbagai macam bentuk seperti hewan, bintang, buah-buahan untuk meningkatkan estetika dan memberikan daya tarik terhadap produk anak-anak.

Pengembangan formula tablet kunyah harus memperhatikan beberapa hal yaitu obat mudah larut, mudah diserap dalam tubuh, tidak meninggalkan rasa pahit. Oleh karena itu pemilihan bahan tambahan yang tepat harus diperhatikan dalam formulasi tablet kunyah.

6.1.1 Karakteristik Ideal Tablet Kunyah

Tablet kunyah umumnya dikunyah di mulut terlebih dahulu sebelum ditelan. Tablet kunyah memiliki beberapa karakteristik khusus, antara lain:

1. Mudah digigit
2. Memiliki rasa yang enak dan tersedia dalam berbagai rasa
3. Mampu pecah dengan cepat untuk mempercepat disolusi obat
4. Menurunkan kemungkinan esofagitis akibat obat
5. Mudah dan praktis dalam penggunaan
6. Dapat diformulasikan untuk semua dosis obat

6.1.2 Kelebihan dan Kekurangan Tablet Kunyah

Berikut adalah beberapa kelebihan dan kekurangan tablet kunyah, antara lain:

1. Kelebihan Tablet Kunyah
 - a. Bioavailabilitas yang lebih baik karena melewati fase disintegrasi sehingga mempercepat proses disolusi obat
 - b. Peningkatan penerimaan pasien dan kenyamanan pasien karena rasa yang menyenangkan
 - c. Penyerapan obat lebih cepat
 - d. Meningkatkan kepatuhan pasien dalam pengobatan
2. Kekurangan Tablet Kunyah

- a. Mengandung zat pemanis dan perasa yang dapat menyebabkan diare, kembung, dan tukak pada rongga mulut
- b. Memerlukan pengemasan yang tepat untuk menjaga stabilitas obat
- c. Bersifat higroskopis sehingga harus disimpan di tempat kering
- d. Biaya produksi yang mahal

6.1.3 Aplikasi Tablet Kunyah

1. Terapi lokal: tablet kunyah dapat melepaskan zat aktif secara terkontrol sehingga memberikan efek lokal dalam waktu yang lama. Contohnya adalah kuldon tablet kunyah, redoxon tablet kunyah.
2. Terapi nyeri: tablet kunyah dapat meningkatkan penyerapan zat aktif pada bukal dan menghasilkan efek yang cepat sehingga digunakan untuk pengobatan nyeri ringan, sakit kepala, nyeri otot. Contohnya: Panadol chewable, bodrexin anak, tablet antasida.
3. Terapi sistemik: tablet kunyah memberikan manfaat untuk pengiriman zat aktif secara sistemik, terutama jika zat aktif diserap melalui mukosa bukal. Contohnya: interlac kunyah, proferro tablet kunyah.
4. Terapi berhenti merokok: formulasi tablet kunyah yang mengandung nikotin digunakan sebagai alat bantu untuk berhenti merokok. Contohnya: nicotinell chewable.

6.1.4 Formulasi Tablet Kunyah

Dalam memformulasikan tablet kunyah, sangat penting mengetahui sifat fisika kimia dari zat aktif. Sifat fisika zat aktif yang perlu diketahui adalah warna dan bau, rasa after taste dan sensasi di mulut, bentuk kristal, titik lebur, kandungan lembab, kelarutan dalam air, stabilitas zat aktif. Sedangkan sifat kimia zat aktif

yang harus diketahui yaitu struktur kimia, reaksi kimia, dan dosis zat aktif.

Masalah yang sering terjadi pada tablet kunyah adalah tablet lengket / timbul bercak tablet selama masa penyimpanan. Lengket yang terjadi pada tablet kunyah akan memperpendek masa masa simpan tablet. Dalam hal ini, pemilihan formula dasar tablet kunyah yang tepat akan memberikan kemudahan dalam pembuatan, menghasilkan produk yang stabil, dan peningkatan masa simpan produk.

Banyak eksipien yang digunakan dalam formulasi tablet kunyah sama dengan eksipien yang digunakan dalam tablet konvensional. Eksipien utama dalam tablet kunyah adalah pemanis dan perasa karena tablet ¹¹ dimaksudkan untuk dikunyah dan diperlukan untuk menutupi rasa yang tidak enak. Eksipien yang digunakan dalam formulasi tablet kunyah meliputi:

1. Bahan pengisi

Bahan pengisi ditambahkan untuk memperbesar volume dan bobot tablet. Bahan pengisi yang umumnya digunakan untuk tablet kunyah adalah manitol, sorbitol, dekstrosa, laktosa, sukrosa. Manitol lebih sering digunakan sebagai pengisi dalam formulasi tablet kunyah karena memiliki rasa manis dengan kadar kemanisan sekitar 70% dari sukrosa dan tidak memberikan efek panas. Manitol juga bersifat non higroskopis dengan kadar air yang rendah sehingga umumnya digunakan untuk formulasi obat yang sensitif terhadap kelembaban.

2. Pemanis

Pemanis merupakan eksipien utama dalam tablet kunyah yang berfungsi untuk meningkatkan rasa dan membuat produk lebih menarik. Pemanis ditambahkan ketika bahan pengisi yang digunakan tidak sepenuhnya menutupi rasa zat aktif. Pemanis yang biasanya digunakan adalah aspartam, glisirizin, sakarin.

3. Perasa

Perasa adalah salah satu eksipien yang ditambahkan untuk memberikan rasa dan bau pada tablet. Perasa bisa berupa bahan alami atau sintesis. Bahan perasa yang populer di pasaran yaitu perasa strawberry, perasa jeruk, perasa ceri, perasa vanilla, perasa kopi, dll. Bahan perasa biasanya digunakan bersama dengan asam sitrat, gula, bahan pemanis untuk meningkatkan sensasi rasa dan mengurangi sisa rasa yang tidak enak.

4. Pewarna

Pewarna digunakan dalam pembuatan tablet kunyah dengan tujuan untuk meningkatkan daya tarik estetika bagi konsumen, menutupi warna bahan baku yang tidak seragam, melengkapi dan mencocokkan rasa yang digunakan dalam formulasi, serta membantu identifikasi produk. Pewarna yang digunakan harus pewarna yang aman digunakan untuk obat dan makanan.

5. Bahan pengikat

Bahan pengikat digunakan untuk membantu mengikat bahan-bahan dalam tablet dan untuk memastikan bahwa tablet tidak hancur selama proses produksi. Contoh bahan pengikat adalah gelatin, PVP (polivinilpirolidon), PEG (polyethylene glycol).

6. Lubrikan

Lubrikan adalah eksipien yang digunakan untuk mengurangi gesekan antara tablet dengan dinding cetakan selama proses kompresi. Pemilihan lubrikan yang tepat dan jumlah yang sesuai sangat penting untuk menghasilkan tablet kunyah yang berkualitas tinggi. Contoh lubrikan yang sesuai untuk tablet kunyah adalah magnesium stearat, asam stearat.

7. Bahan Tambahan Lainnya

Bahan tambahan seperti kalsium sulfat dapat ditambahkan sebagai bahan pengering pada formula tablet kunyah. Natrium

benzoat merupakan pengawet yang umum digunakan obat-obatan dan kosmetik. Bahan lainnya seperti surfaktan contohnya SLS (sodium lauril sulfat) ditambahkan untuk membantu meningkatkan kelarutan obat dalam cairan saat dikunyah.

6.1.5 Soal Latihan

1. Mengapa tablet kunyah memiliki bioavailabilitas yang lebih tinggi dibandingkan tablet konvensional?
2. Sebutkan 2 eksipien yang merupakan eksipien utama dalam tablet kunyah dan jelaskan alasannya!
3. Tablet kunyah cocok digunakan untuk pasien dengan kondisi seperti apa dan jelaskan alasannya!

6.1.6 Kesimpulan

Tablet kunyah adalah tablet yang dirancang untuk diproses dengan cara dikunyah dengan tujuan untuk memudahkan pelepasan bahan aktif. Tablet kunyah memiliki keuntungan yaitu bioavailabilitas yang lebih baik karena melewati fase disintegrasi, tetapi juga memiliki kekurangan bersifat higroskopis sehingga memerlukan pengemasan dan penyimpanan yang tepat untuk menjaga stabilitas obat. Komponen eksipien dalam tablet kunyah yaitu pengisi, pemanis, perasa, pewarna, pengikat, lubrikan, dan eksipien lainnya.

6.2 TABLET EFFERVESCENT

3 Effervescent saat ini merupakan sediaan yang populer sebagai terapi kuratif. Selain itu effervescent juga digunakan sebagai tindakan pemeliharaan dan pencegahan seperti 3uplemen multivitamin, minuman kesehatan, dan nutrasetikal dalam bentuk granul maupun tablet. Tablet dan granul

effervescent semakin populer sebagai bentuk sediaan karena memiliki kelarutan yang cepat, mudah dalam pemberian, dan meningkatkan penyerapan obat sehingga menghasilkan respon terapeutik yang lebih cepat.

Bentuk granula dan tablet effervescent memberikan keuntungan terhadap zat aktif yang larut dalam air terutama zat aktif yang memiliki dosis tinggi. Obat effervescent untuk pemberian oral dapat mengandung lebih dari 2 gram zat aktif, dan tablet dapat berbobot hingga 5 gram dengan diameter 25 mm.

Tablet effervescent adalah tablet tanpa lapisan yang mengandung bahan asam dan basa karbonat yang bereaksi cepat ketika bertemu air dan menghasilkan buih-buih atau gelembung gas karbondioksida. Tablet effervescent cepat hancut, biasanya dalam waktu dua menit atau lebih cepat, karena adanya pelepasan gas karbondioksida. Adanya gas karbondioksida juga memberikan rasa yang enak. Tablet ini sering diresepkan untuk menghilangkan rasa sakit dan pengobatan anti inflamasi.

6.2.1 Kelebihan dan Kekurangan Tablet Effervescent

Berikut adalah beberapa kelebihan dan kekurangan tablet effervescent, antara lain:

1. Kelebihan Tablet Effervescent

- a. Onset aksi yang lebih cepat, effervescent cepat larut dan diserap oleh tubuh sehingga mempercepat penyerapan obat dan respon terapeutik.
- b. Bioavailabilitas yang lebih baik.
- c. Meningkatkan kepatuhan pasien terutama pasien yang susah menelan obat karena mudah dikonsumsi dan memiliki rasa yang lezat.

- d. Mengurangi iritasi gastrointestinal yang disebabkan oleh beberapa obat.
- e. Portabilitas yang lebih baik, dibandingkan dengan bentuk sediaan cair, effervescent lebih mudah disimpan dan dibawa karena bentuknya lebih ringkas.
- f. Memungkinkan kombinasi beberapa zat aktif yang sesuai secara terapeutik karena ukuran tablet yang relatif besar.

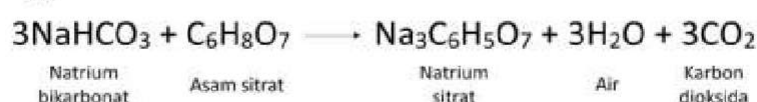
2. Kekurangan Tablet Effervescent

- a. Rasa yang tidak diinginkan yang berasal dari zat aktif tertentu.
- b. Biaya produksi relatif tinggi karena sebagian besar excipien harganya mahal dan membutuhkan fasilitas manufaktur yang khusus.
- c. Tablet effervescent harus dikemas dengan kemasan yang tepat karena sangat dipengaruhi oleh kelembaban dan suhu

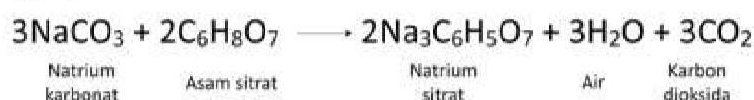
6.2.2 Reaksi Effervescent

Pembentukan buih-buih/gelembung gas dalam cairan pada effervescent berasal dari reaksi kimia.

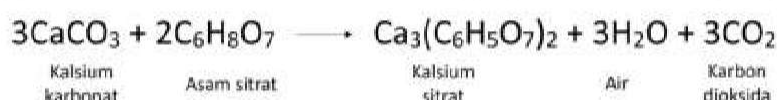
1. Reaksi asam sitrat dengan natrium bikarbonat, reaksi effervescent ini yang paling sering digunakan dalam formulasi tablet effervescent. Dalam reaksi ini, 1 mol asam sitrat bereaksi dengan 3 mol garam natrium bikarbonat dengan adanya air, menghasilkan 1 mol natrium sitrat sebagai produk, 3 mol CO₂ dalam bentuk effervescent dan 3 mol air sebagai produk sampingan.



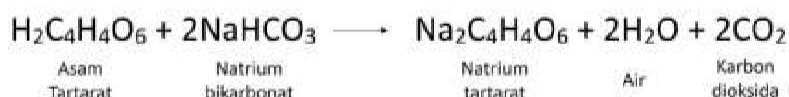
2. Reaksi asam sitrat dengan natrium karbonat, 2 mol asam sitrat bereaksi dengan 3 mol garam natrium karbonat dengan adanya air, menghasilkan 2 mol natrium sitrat sebagai produk, 3 mol CO₂ sebagai buih dan 3 mol air sebagai produk sampingan.



3. Kalsium karbonat memiliki kelarutan yang buruk di dalam air, tetapi ketika bereaksi dengan asam sitrat hasilnya larut dalam air sehingga dapat digunakan dalam formulasi tablet effervescent. Dalam reaksi ini, 2 mol asam sitrat bereaksi dengan 3 mol kalsium karbonat dengan adanya air, menghasilkan 1 mol kalsium sitrat sebagai produk, 3 mol CO₂ sebagai buih dan 3 mol air sebagai produk sampingan.



4. Asam tartarat memiliki sifat lebih mudah larut dalam air dibandingkan asam sitrat sehingga banyak digunakan dalam formulasi tablet effervescent. Dalam reaksi ini, 1 mol asam tartarat bereaksi dengan 2 mol natrium bikarbonat dengan adanya air, menghasilkan 1 mol natrium tartrat sebagai produk, 2 mol CO₂ sebagai buih dan 2 mol air sebagai produk sampingan.



6.2.3 Formulasi Tablet Effervescent

Pada formulasi tablet effervescent, ada beberapa zat aktif yang dirancang untuk diformulasikan dalam bentuk sediaan effervescent, antara lain:

- 4
1. Zat aktif yang sulit dicerna atau rusak di lambung, contohnya adalah kalsium karbonat. Kalsium karbonat akan melepaskan gas CO₂ pada lambung sehingga menyebabkan konstipasi. Pada sediaan effervescent, kalsium karbonat akan larut sempurna sebelum diabsorpsi sehingga tidak melepaskan gas CO₂ dalam lambung.
- 4
2. Zat aktif yang sensitif terhadap pH seperti asam amino dan antibodi. Dalam pH lambung, zat aktif tersebut akan mengalami denaturasi dan menyebabkan tidak memiliki aktivitas biologi. Karbonasi effervescent bersifat sebagai buffer untuk meningkatkan pH lambung dan menginduksi pengosongan lambung lebih cepat, sehingga absorpsi zat aktif lebih maksimal.
3. Zat aktif yang sensitif terhadap cahaya, kelembaban, dan udara seperti multivitamin. Proses produksi dan pengemasan effervescent mensyaratkan tingkat kelembaban yang rendah, serta pengemasan dengan aluminium sehingga zat aktif akan tetap stabil.
- 4
4. Zat aktif yang memerlukan dosis tinggi, umumnya tablet effervescent memiliki ukuran yang lebih besar dibandingkan tablet konvensional sehingga memungkinkan zat aktif yang memiliki dosis besar atau kombinasi zat aktif diformulasikan dalam sediaan tablet effervescent.

Dalam pemilihan zat aktif, kadar air merupakan faktor penting karena dapat mengganggu kompresibilitas dan stabilitas obat. Zat aktif dengan kadar air rendah dapat mencegah reaksi effervescent dini selama proses produksi atau setelah pengemasan. Aspek penting lainnya adalah kelarutan dan kecepatan kelarutan zat aktif, karena effervescent harus larut dengan cepat. Jika komponen tablet tidak larut reaksi effervescent tidak akan terjadi.

Pemilihan excipien untuk tablet effervescent bergantung pada berbagai faktor, termasuk sifat zat aktif, dosis yang diinginkan, profil pelepasan, dan teknologi pembuatan. Excipien yang tepat dalam formulasi tablet effervescent akan menghasilkan tablet yang berkualitas. Excipien yang digunakan dalam formulasi tablet effervescent antara lain:

1. Sumber asam

Komponen asam merupakan komponen yang penting pada effervescent untuk menghasilkan buih-buih. Asam makanan seperti asam sitrat, asam tartarat, asam askorbat, asam malat, dan asam fumarat adalah jenis asam yang sering digunakan. Asam-asam ini lebih disukai karena rasanya yang enak, tidak berbau, harganya murah, dan tidak membutuhkan proses penanganan yang sulit. Asam sitrat baik dalam bentuk hidrat maupun anhidrat adalah sumber asam yang paling banyak digunakan.

2. Sumber basa

Sumber basa yang biasa digunakan adalah karbonat. Karbonat adalah komponen yang penting dalam formulasi tablet effervescent untuk menghasilkan buih, selain itu juga dapat mempengaruhi stabilitas tablet. Natrium bikarbonat dan natrium karbonat paling umum digunakan sebagai sumber basa. Natrium bikarbonat khususnya lebih disukai karena reaktivitasnya yang lebih tinggi sehingga menghasilkan efek buih yang lebih kuat.

3. Pengikat

Penggunaan bahan pengikat diperlukan untuk menghasilkan tablet effervescent dengan kekerasan yang diinginkan. Pengikat yang paling umum digunakan dalam tablet effervescent adalah polivinilpirolidon (PVP) karena sifat pengikatannya yang kuat dengan konsentrasi yang rendah.

4. Lubrikan

Pemilihan pelumas yang tepat sangat penting pada formulasi tablet effervescent. Banyak pelumas yang memiliki kelarutan rendah pada air, sehingga menghambat disintegrasi tablet, dan juga tablet effervescent harus menghasilkan larutan yang bening dan transparan tanpa residu. Natrium benzoate, natrium asetat, carbowax 400, L-leusin adalah lubrikan yang dapat digunakan pada tablet effervescent.

5. Pengisi

Bahan pengisi berfungsi untuk menambah berat dan meningkatkan keseragaman bobot tablet effervescent. Pengisi dapat berupa laktosa, sorbitol, atau glukosa yang juga berfungsi memberikan rasa manis pada tablet.

6. Bahan tambahan lainnya

Sejumlah kecil eksipien ditambahkan dalam formulasi tablet effervescent. Perasa buah-buahan seperti lemon, jeruk, dan sari buah lainnya yang larut dalam air ditambahkan untuk memberikan rasa yang enak. Pemanis seperti sorbitol, sukrosa, aspartame, stevia, dan sakarin ditambahkan untuk mendapatkan rasa manis yang diinginkan. Surfaktan atau zat antibusa seperti setostaeril alkohol juga dapat ditambahkan untuk mencegah terbentuknya busa.

Pembuatan tablet effervescent memerlukan kondisi lingkungan yang terkendali. Suhu dan kelembaban harus diatur untuk mencegah bahan-bahan menyerap kelembaban dan memicu reaksi asam dan basa sehingga menghasilkan CO₂. Syarat kelembaban relatif ruangan untuk pembuatan tablet effervescent adalah $\leq 25\%$ dan suhu ruangan kurang dari 25° C. Tablet effervescent dapat dibuat dengan metode granulasi. Proses granulasi bisa dilakukan dengan granulasi satu langkah

menggunakan air atau pelarut organik, atau bisa juga granulasi dua Langkah seperti granulasi fase asam dan basa secara terpisah.

6.2.4 Latihan Soal

1. Bagaimana reaksi kimia asam sitrat dan natrium bikarbonat untuk menghasilkan gas CO₂?
2. Salah satu keuntungan tablet effervescent adalah memungkinkan kombinasi dari beberapa zat aktif, mengapa hal tersebut bisa terjadi?
3. Mengapa tablet effervescent cocok diformulasikan untuk obat yang sensitif terhadap cahaya, kelembaban, dan udara?

6.2.5 Kesimpulan

Tablet effervescent adalah tablet tanpa lapisan yang mengandung bahan asam dan basa karbonat yang bereaksi cepat ketika bertemu air dan menghasilkan buih-buih atau gelembung gas karbondioksida. Komponen penting dalam formulasi tablet effervescent adalah sumber asam dan basa. Suhu dan kelembaban harus diatur dalam proses pembuatan tablet effervescent.

6.3 DAFTAR PUSTAKA

- Antil, A., Dahiya, M., Tomar, D., 2023. An Overview on Efficacy of Chewable Tablets in Improving Oral Drug Delivery. *Syst. Rev. Pharm.* 14, 571–577. DOI: [10.31858/0975-8453.14.9.571-577](https://doi.org/10.31858/0975-8453.14.9.571-577)
- Bhusnure, O.G., Sheikh, F.E., Suave, B.K., Kavale, B.S., Sayyed, R.A., Hucche, B.S., 2015. Formulation Strategies for Taste-Masking of Chewable Tablets. *Indo Am. J. Pharm. Res.* 5(12), 3836–3849.
- Dahiya, J., Jalwal, P., Singh, B., 2015. Chewable Tablets: A Comprehensive Review. *Pharma Innov. J.* 4(1), 100–105.
- Jadhav, S., Gangurde, A., 2023. A Bird Eye View on Effervescent Drug Delivery System. *Int. J. Drug Deliv. Technol.* 13(3), 1046–1058. <https://doi.org/10.25258/ijddt.13.3.45>

- 13 Mahdiyyah, M., Puspitasari, I.M., Putriana, N.A., Syamsunarno, M.R.A., 2020. Review: Formulasi dan Evaluasi Sediaan Oral Effervescent. *Maj. Farmasetika* 5, 191-203. <https://doi.org/10.24198/mfarmasetika.v5i4.27278>
- Manohar, B.D., Shivaji, L.P., 2024. A Review on Effervscent Tablets. *Int. J. Res. Publ. Rev.* 5(1), 41-46.
- Nyamweya, N.N., Kimani, S.N., 2020. Chewable Tablets: A Review of Formulation Considerations. *Pharm. Technol.* 44, 38-44.
- 13 Patel, S.G., Siddaiah, M., 2018. Formulation and evaluation of effervescent tablets: a review. *J. Drug Deliv. Ther.* 8(6), 296-303. <https://doi.org/10.22270/jddt.v8i6.2021>
- 22 Rodríguez-Pombo, L., Awad, A., Basit, A.W., Alvarez-Lorenzo, C., Goyanes, A., 2022. Innovations in Chewable Formulations: The Novelty and Applications of 3D Printing in Drug Product Design. *Pharmaceutics* 14(8). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14081732>
- Sahil, D. and Neelam, P. 2024. A Review On Effervescent Tablets. *International Journal of Creative Research Thoughts (IJCRT)*. 12(2), 829-841.
- 29 Vanhere, K.G., Derle, D.V., Khatale, S.B., Nangude, S.L., 2023. A Comprehensive Review on Effervescent Tablets. *J. Drug Deliv. Ther.* 13(7), 141-150. <https://doi.org/10.22270/jddt.v13i7.6120>

BIODATA PENULIS



apt. Yanti Kresnawati, M.Pharm.Sci.
Dosen Program Studi D3 Farmasi
Sekolah Tinggi Ilmu Farmasi Yayasan Pharmasi Semarang

Penulis lahir di Semarang tanggal 21 Januari 1989. Penulis adalah dosen tetap pada Program Studi D3 Farmasi Stifar Yayasan Pharmasi Semarang. Penulis menyelesaikan pendidikan S1 Farmasi hingga Profesi Apoteker di Stifar Yayasan Pharmasi Semarang pada tahun 2011, serta menyelesaikan pendidikan S2 Farmasi di Universitas Gadjah Mada Yogyakarta pada tahun 2020. Saat ini penulis mengampu mata kuliah khususnya di bidang formulasi dan teknologi sediaan farmasi. Aktif menulis artikel di jurnal ilmiah serta melaksanakan pengabdian masyarakat.

TABLET

ORIGINALITY REPORT

19%

SIMILARITY INDEX

19%

INTERNET SOURCES

5%

PUBLICATIONS

7%

STUDENT PAPERS

PRIMARY SOURCES

1	repository.stikesbcm.ac.id Internet Source	3%
2	eprints.ums.ac.id Internet Source	2%
3	majalah.farmasetika.com Internet Source	1%
4	www.scribd.com Internet Source	1%
5	Submitted to Konsorsium Perguruan Tinggi Swasta Indonesia Student Paper	1%
6	hellosehat.com Internet Source	1%
7	pdfcoffee.com Internet Source	1%
8	www.researchgate.net Internet Source	1%
9	Submitted to Universitas Islam Indonesia Student Paper	1%
10	j-innovative.org Internet Source	1%
11	doku.pub Internet Source	<1%
12	Submitted to Universitas Muhammadiyah Surakarta Student Paper	<1%

13	repository.universitas-bth.ac.id Internet Source	< 1 %
14	pharmaceuticaladvances.blogspot.com Internet Source	< 1 %
15	www.bandungkab.go.id Internet Source	< 1 %
16	Catherine N. Hallam, Ian P. Gabbott. "Increasing tensile strength by reducing particle size for extrudate-based tablet formulations", Journal of Drug Delivery Science and Technology, 2019 Publication	< 1 %
17	studenttheses.uu.nl Internet Source	< 1 %
18	www.materifarmasi.id Internet Source	< 1 %
19	www.pharmaexcipients.com Internet Source	< 1 %
20	repository.ubaya.ac.id Internet Source	< 1 %
21	inpspa.files.wordpress.com Internet Source	< 1 %
22	www.idisantiago.es Internet Source	< 1 %
23	dokumen.pub Internet Source	< 1 %
24	dspace.uii.ac.id Internet Source	< 1 %
25	ouci.dntb.gov.ua Internet Source	< 1 %
26	eprints.umm.ac.id Internet Source	< 1 %

27	repository.stiesia.ac.id Internet Source	< 1 %
28	Submitted to Leiden University Student Paper	< 1 %
29	Submitted to University of Greenwich Student Paper	< 1 %
30	eprints.poltektegal.ac.id Internet Source	< 1 %
31	www.jetir.org Internet Source	< 1 %
32	www.lsmuni.lt Internet Source	< 1 %
33	Submitted to University of Nottingham Student Paper	< 1 %
34	www.coursehero.com Internet Source	< 1 %
35	repository.ub.ac.id Internet Source	< 1 %
36	research.thea.ie Internet Source	< 1 %
37	edoc.site Internet Source	< 1 %
38	eprintslib.ummgl.ac.id Internet Source	< 1 %
39	123dok.com Internet Source	< 1 %
40	Submitted to University of South Australia Student Paper	< 1 %
41	Vinita Patole, Sanjeevani Deshkar, Radhika Baheti, Prabhanjan S. Giram. "Gastrointestinal	< 1 %

tract environment and its implications on oral drug delivery", Elsevier BV, 2025

Publication

Exclude quotes On

Exclude bibliography Off

Exclude matches

< 25 words