

MODUL PRAKTIKUM TEKNOLOGI FORMULASI SEDIAN SOLID

2020

**SEKOLAH TINGGI FARMASI
INDONESIA (STFI) BANDUNG**



KATA PENGANTAR

Buku penuntun praktikum ini disusun dengan tujuan untuk memberikan tuntunan bagi mahasiswa farmasi, khususnya dalam bidang biofarmasi sehingga diharapkan dapat memperdalam ilmu mengenai penghantaran obat.

Buku penuntun ini menjelaskan tentang prinsip dasar yang berkaitan dengan tujuan, aspek teoritis, metodologi, dan perhitungan dari berbagai proses penghantaran obat yang terdiri atas berbagai macam uji disolusi, absorpsi, dan difusi serta mengenai bioekivalen dan bioavaibilitas sediaan farmasi sesuai dengan pemaparan teoritis dari mata kuliah biofarmasi sehingga dapat saling melengkapi kegiatan belajar mengajar secara keseluruhan.

Setiap modul terdiri atas: (1) Tujuan, (2) Pendahuluan singkat, (3) Percobaan, meliputi alat, bahan, dan prosedur kerja, (4) Lembar pengamatan dan perhitungan, serta (5) Pembahasan yang berkaitan dengan tujuan dari praktikum tersebut.

Melalui format sistematis yang telah dijelaskan tersebut, diharapkan mahasiswa akan mudah memahami prinsip dari masing-masing modul praktikum serta dapat mengaplikasikannya pada studi formulasi sediaan.

Bandung, Januari 2020

Tim Praktikum

Teknologi Formulasi Sediaan Solid

TATA TERTIB PRAKTIKUM

Untuk meningkatkan kesehatan dan keselamatan kerja di laboratorium, praktikan wajib mematuhi tata tertib praktikum yang berlaku di laboratorium Biofarmasi, di antaranya adalah:

1. Hadir di laboratorium tepat waktu dengan mengenakan jas laboratorium lengkap
2. Membaca dan mempelajari modul percobaan/praktikum yang akan dikerjakan sebelum memasuki laboratorium
3. Selama praktikum berlangsung tidak diperbolehkan meninggalkan laboratorium biofarmasi tanpa izin dari staf pengajar/asisten yang bertugas
4. Berperilaku sopan dan tertib selama bekerja di laboratorium
5. Membuang bahan bekas/sampah percobaan ke tempat pembuangan yang telah disediakan serta membersihkan meja lab dan ruang laboratorium setelah praktikum selesai
6. Membuat laporan dan mengumpulkannya sesuai jadwal yang ditentukan, apabila terjadi keterlambatan bersedia dikenakan sanksi
7. Praktikan wajib mengikuti semua kegiatan praktikum, apabila praktikan berhalangan hadir karena sakit/mendapat musibah maka harus memberikan keterangan/surat dokter. Jika praktikan yang telah 2x berturut-turut tidak mengikuti kegiatan praktikum tanpa ada keterangan maka diwajibkan mengulang di semester berikutnya
8. Hal-hal lain yang berkaitan dengan praktikum akan ditentukan di kemudian hari
Diwajibkan setiap praktikan memahami dan mematuhi setiap tata tertib yang berlaku untuk menunjang kelancaran setiap kegiatan praktikum di laboratorium biofarmasi.

Tim Praktikum
Teknologi Formulasi Sediaan Solid

FORMAT COVER LAPORAN AKHIR PRAKTIKUM

Paraf Asisten	Nilai

LAPORAN

PRAKTIKUM TEKNOLOGI FORMULASI SEDIAAN SOLID

JUDUL PERCOBAAN

Hari/Tanggal Praktikum :

Kelompok/Kelas :

Minggu Ke- :

Nama:..... **NPM:**.....

Nama:..... **NPM:**.....

Nama:..... **NPM:**.....

Nama:..... **NPM:**.....

Nama:..... **NPM:**.....

Nama Asisten :

:

:



**LABORATORIUM
TEKNOLOGI FORMULASI SEDIAAN SOLID
SEKOLAH TINGGI FARMASI INDONESIA
BANDUNG
2020**

FORMAT ISI JURNAL/LAPORAN AKHIR PRAKTIKUM

JUDUL PERCOBAAN

1. TUJUAN PERCOBAAN
2. PRINSIP PERCOBAAN
3. TEORI
4. BAHAN DAN ALAT PERCOBAAN
5. PROSEDUR
6. DATA PERCOBAAN, PERHITUNGAN, DAN GRAFIK
7. DISKUSI DAN PEMBAHASAN
8. KESIMPULAN
9. DAFTAR PUSTAKA

DAFTAR ISI

KATA PENGANTAR.....	i
TATA TERTIB PRAKTIKUM.....	ii
FORMAT COVER LAPORAN AKHIR PRAKTIKUM.....	iii
FORMAT ISI JURNAL/LAPORAN AKHIR PRAKTIKUM.....	iv
DAFTAR ISI.....	v
Modul I. TABLET.....	1
Modul II. EVALUASI MASSA SIAP KEMPA.....	10
Modul III. EVALUASI MUTU TABLET.....	12
Modul IV. TABLET KEMPA LANGSUNG.....	18
Modul V. TABLET GRANULASI KERING.....	23
Modul VI. TABLET GRANULASI BASAH.....	29
Modul VII. TABLET GRANULASI TERPISAH.....	37
Modul VIII. UJI DISOLUSI TABLET.....	41
DAFTAR PUSTAKA.....	44

BAB I

TABLET

1.1. TUJUAN

Mahasiswa memahami teori dasar mengenai bentuk sediaan solid berupa tablet.

1.2. PENDAHULUAN

1.2.1 Definisi Tablet Secara Umum

Tablet adalah sediaan bentuk padat mengandung substansi obat dengan atau tanpa bahan pengisi. Berdasarkan metode pembuatannya, dapat diklasifikasikan sebagai tablet kempa dan sebagai tablet kompresi (FI V, hal 57).

1.2.2 Kriteria tablet

Suatu tablet harus memenuhi kriteria sebagai berikut :

1. Harus mengandung zat aktif dan nonn aktif yang memenuhi persyaratan;
2. Harus mengandung zat aktif yang homogen dan stabil,
3. Keadaan fisik harus cukup kuat terhadap gangguan fisik/mekanik ;
4. Keseragaman bobot;
5. Waktu hancur dan laju disolusi harus memenuhi persyaratan;
6. Harus stabil terhadap udara dan suhu lingkungan;
7. Bebas dari kerusakan fisik;
8. Stabilitas kimiawi dan fisik tetap terjamin selama penyimpanan;
9. Zat aktif harus dapat dilepaskan secara homogen dalam waktu tertentu;
10. Tablet memenuhi persyaratan farmakope yang berlaku.

1.2.3 Metode Pembuatan Tablet

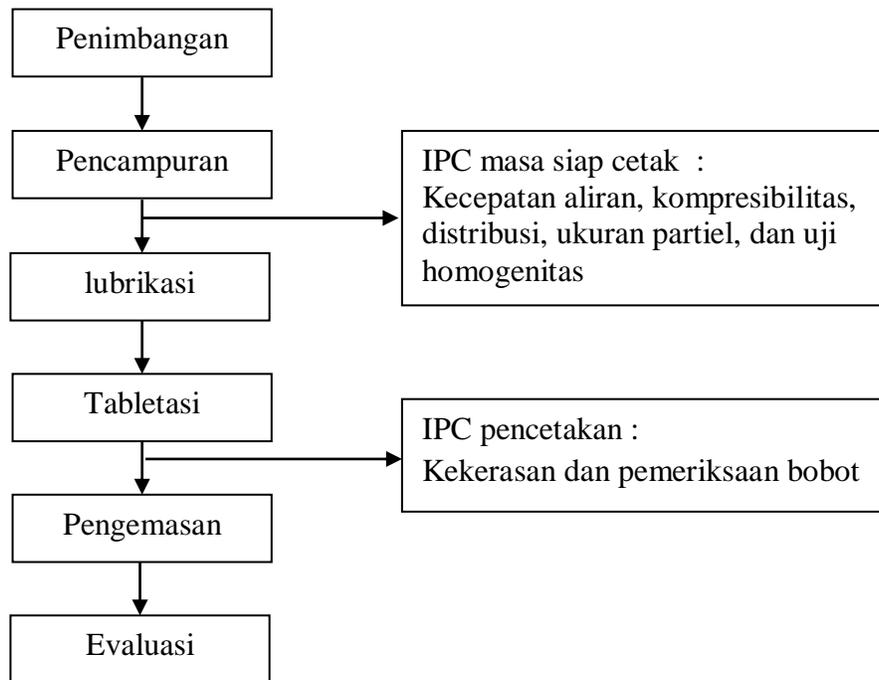
A. Kempa langsung atau kempa langsung

Metode pembuatan tablet dengan cara mengempa langsung campuran zat aktif dan excipien kering. Metode ini merupakan metode yang paling mudah, praktis, dan cepat pengerjaannya, dibandingkan penkempaannya lainnya.

1. Kelebihan metode kempa langsung:

- a. Keuntungan utama dalam metode kempa langsung adalah kepraktisan prosesnya;
- b. Efisiensi ruangan, tenaga kerja, konsumsi energi, dan tahapan manufaktur;

- c. Menjamin stabilitas zat aktif yang tidak tahan panas;
 - d. Pemberian tetap, sehingga menghindari terjadinya polimorfisme zat aktif (menghindari terganggunya ketersediaannya hayati dalam tubuh);
 - e. Memberikan kecepatan disolusi yang lebih tinggi, karena tablet tidak perlu melewati fase granul terlebih dahulu.
2. Kekurangan metode kempa langsung:
- a. Perbedaan ukuran partikel antara zat dan pengisi dapat menyebabkan kurang seragamnya kandungan zat aktif,
 - b. Sulit dalam pemilihan eksipien karena eksipien yang digunakan harus bersifat mudah mengalir dengan indeks kompresibilitas yang baik (indeks holding capacity yang tinggi). Dan pada umumnya, semakin tinggi indeks holding capacity-nya, semakin tinggi pula harga bahan eksipien tersebut;
 - c. Harus ditunjang dengan mesin kempa yang berteknologi tinggi.



Gambar 1.1. Flow Chart Kempa Langsung

B. Granulasi kering

Granulasi kering disebut juga Slugging, karena proses pertama-tama yang dikerjakan adalah membuat slug dari bahan tablet, yang kemudian slug yang telah dihasilkan tersebut dihancurkan kembali membentuk granul dengan ukuran yang diinginkan. Prinsip dari metode ini adalah membuat granul secara mekanis, tanpa bantuan bahan pengikat dan cairan pengikat, melainkan memanfaatkan daya kempa mesin. Teknik ini digunakan untuk zat aktif yang sensitif terhadap pemanasan dan kelembaban.

1. Kelebihan metode granulasi kering :

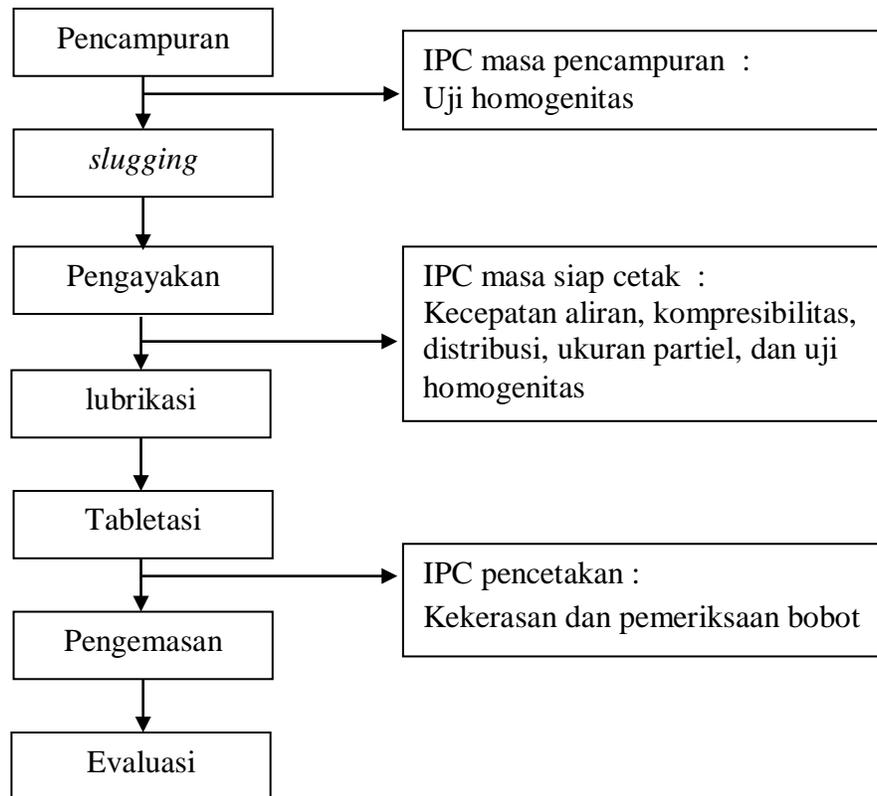
- a. Baik untuk zat aktif yang sensitif terhadap panas dan lembab;
- b. Mempercepat waktu hancur karena tidak terikat dengan pengikat.

2. Kekurangan metode granulasi kering:

- a. Memerlukan mesin tablet khusus untuk melakukan slug;
- b. Tidak dapat mendistribusikan zat warna seragam;
- c. Proses banyak menghasilkan debu sehingga memungkinkan terjadinya kontaminasi silang.

Penimbangan





Gambar 1.2. Flow Chart Granulasi Kering

C. Granulasi basah

Granulasi basah memproses campuran partikel zat aktif dan eksipien menjadi partikel yang lebih besar dengan menambahkan cairan pengikat dalam jumlah yang tepat sehingga terjadi massa lembab yang digranulasi. Metode ini biasanya digunakan apabila zat tahan terhadap lembab dan panas. Umumnya untuk zat aktif yang sulit dikempa langsung dan kompresibilitas yang tidak baik. Prinsip dari metode ini adalah membasahi massa tablet dengan cairan pengikat sehingga mendapat tingkat basah yang tepat, kemudian massa basah tersebut digranulasi.

Metode ini membentuk granul dengan cara mengikat serbuk dengan suatu perekat sebagai pengompakan. Larutan atau suspensi sebagai zat pengikat biasanya ditambahkan ke campuran serbuk atau dapat juga dengan mencampurkan zat pengikat ke dalam campuran serbuk dan cairan pengikat dimasukkan terpisah.

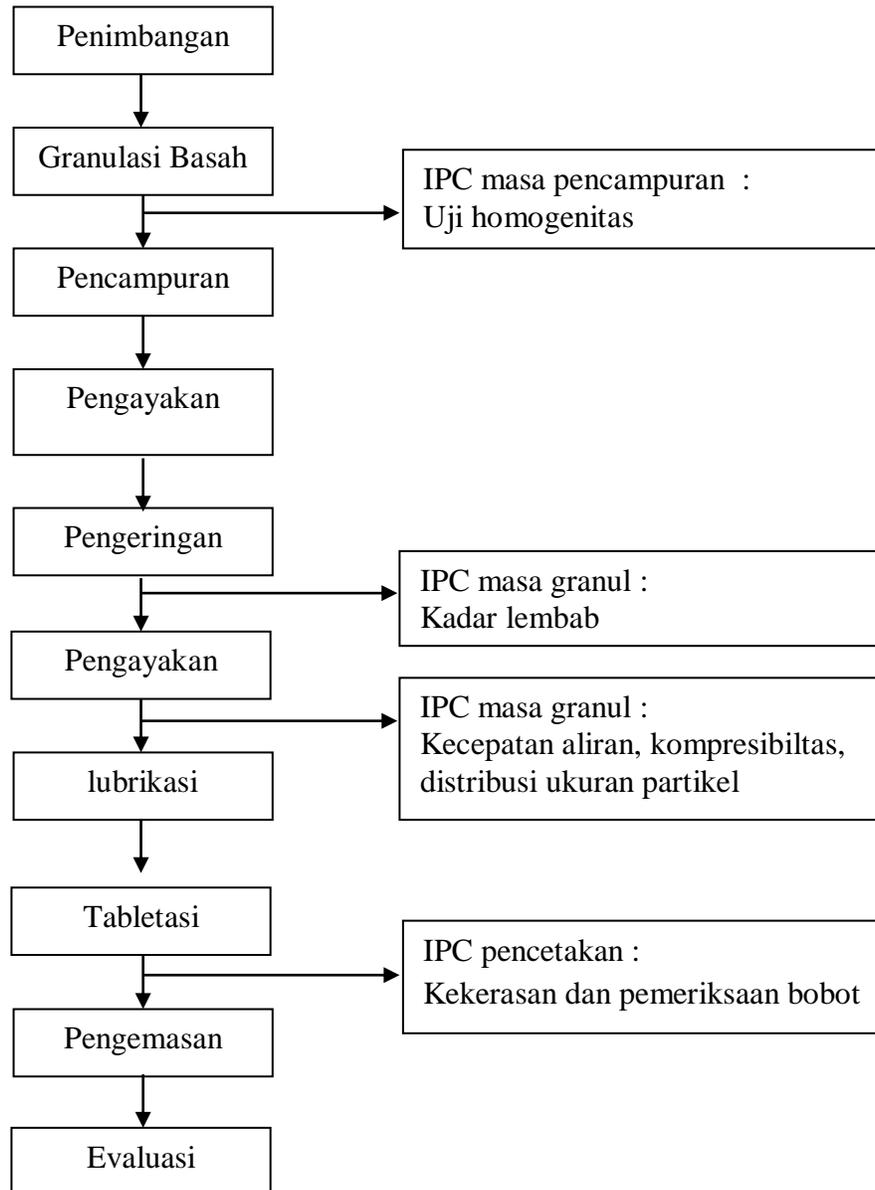
Setelah terbentuk massa yang lembab maka massa tersebut dilewatkan pada ayakan dan diberikan tekanan dengan alat penggiling, sehingga menghasilkan granul lembab hasil pengayakan. Granul lembab tersebut dikeringkan dan diayak kembali menggunakan ukuran ayakan yang lebih kecil, tergantung ukuran tablet yang akan dibuat.

1. Kelebihan metode granulasi basah

- a. Memperoleh aliran dan kompresibilitas yang baik;
- b. Dapat digunakan untuk mengontrol pelepasan zat aktif;
- c. Meningkatkan sifat kohesif dan daya kompresibilitas serbuk;
- d. Menangani serbuk tanpa menghasilkan banyak debu;
- e. Mencegah pemisahan komponen campuran selama proses
- f. Menjamin distribusi keseragaman kandungan.

2. Kekurangan metode granulasi basah:

- a. Membutuhkan banyak waktu dalam proses pengerjaan (tahapan pengerjaan banyak);
- b. Kehilangan zat selama proses lebih banyak seiring dengan panjangnya alur produksi;
- c. Memungkinkan perolehan massa yang lengket bila proses granulasi tidak dilakukan secara tepat.



Gambar 1.3. Flow Chart Granulasi Basah

1.2.4. Bahan Pembantu

A. Pengisi

Pengisi adalah zat inert yang ditambahkan dalam formula tablet yang ditujukan untuk membuat bobot tablet sesuai dengan yang diharapkan.

Contoh : Avicel, Laktosa, Dekstrosa, Manitol, dll.

- B. Pengikat
Pengikat berfungsi untuk membentuk granul atau menaikkan kekompakan kohesi bagi tablet yang akan dikempa langsung.
Contoh : Amylum, Gelatin, larutan Sukrosa, PVP, dll.
- C. Disintegran
Disintegran berfungsi untuk memudahkan hancurnya tablet ketika kontak dengan saluran cerna.
Contoh : Amylum, Na-CMC, dll.
- D. Lubrikan
Lubrikan berfungsi mengurangi gesekan atau friksi yang terjadi antara permukaan tablet dengan dinding die selama proses pengempaan dan penarikan tablet.
Contoh : Mg stearat, Talk, dll.
- E. Glidan
Glidan berfungsi untuk menunjang karakteristik aliran granul tau meningkatkan aliran granul dari hopper ke dalam die.
Contoh : Talk, Aerosil, dll.
- F. Anti Adheren
Anti Adheren berfungsi untuk mencegah penerapelan tablet pada punch atau pada dinding die.
Contoh : Talk, Cornstarch, Mg sterat, dll.

1.2.5. Permasalahan Dalam Pembuatan Tablet

Pada proses pengembangan formulasi, dan pada pembuatan tablet secara rutin, biasa terjadi permasalahan. Sumber permasalahan adalah formulasi, peralatan penkempaan, atau kombinasi kedua permasalahan tersebut.

A. *Capping*

Istilah yang digunakan untuk menguraikan sebagian atau semua bagian atas maupun bawah dari mahkota tablet (Crown) dari bagian utamanya. Sebab terjadinya capping adalah:

1. Jumlah bahan pengikat kurang tepat atau tidak cocok untuk tablet yang dikempa,

2. Granul terlalu kering sehingga tidak mampu memberikan daya kohesif yang diperlukan;
3. Terperangkapnya udara di antara granul-granul sehingga pada waktu pengempaan udara tidak dapat keluar atau melepaskan diri;
4. Massa kempa masih basah sehingga permukaan atas atau bawah menempel pada punch;
5. Permukaan punch dan die kasar
6. Pemasangan punch bagian bawah tidak tepat;

Cara mengatasi capping:

1. Menggunakan bahan pengikat;
2. Mengatur kadar air yang tepat dalam granul;
3. Penambahan serbuk (Fines) harus diperhitungkan;
4. Mengatur jumlah tekanan dan kecepatan pada mesin.

B. Laminating

Pemisahan tablet menjadi dua atau lebih lapisan-lapisan yang berbeda. Penyebabnya seperti pada capping.

C. Picking

Melekatnya sebagian permukaan tablet pada permukaan punch.

D. Sticking

Melekatnya sebagian massa tablet pada dinding die. Picking dan sticking disebabkan oleh :

1. Massa tablet terlalu basah;
2. Jumlah pelincir kurang tepat;
3. Pengaruh bahan pembantu yang mempunyai titik leleh rendah;
4. Permukaan punch kasar;
5. Bahan pengikat kurang sesuai;
6. Kelembaban ruang kempa kurang memadai.

Cara mengatasi picking dan sticking

1. Menambahkan jumlah bahan pelincir disesuaikan dengan kebutuhan;
2. Mengeringkan kembali granul-granul sampai diperoleh kadar air yang tepat;

3. Mencampurkan bahan tambahan yang mempunyai titik leleh tinggi dengan bahan yang mempunyai titik leleh rendah;
4. Menggunakan bahan pengikat yang tepat;
5. Menggunakan adsorben ke dalam formula.

E. Mottling

Tidak meratanya distribusi zat warna pada tablet sehingga tampak totol-totol pada bagian permukaan. Hal ini disebabkan oleh :

1. Hasil urai zat berkhasiat;
2. Warna yang berbeda dari zat berkhasiat dengan zat pembantu;
3. Migrasi zat warna pada saat pengeringan granul.

Cara mengatasi mottling:

1. Menggunakan zat berkhasiat dengan zat tambahan yang memiliki warna yang sama;
2. Menggunakan pewarna yang cocok;
3. Mengganti sistem pelarut dari zat warna tersebut.

F. Whiskering

Terdapatnya sayap pada sisi permukaan atau bagian bawah tablet yang disebabkan oleh punch atau die tidak dapat lagi ukurannya atau letak susun punch dan die tidak sesuai.

Cara mengatasinya adalah dengan mengganti punch dan die.

BAB II

EVALUASI MASSA SIAP KEMPA

2.1 TUJUAN

Tujuan praktikum evaluasi massa siap kempa adalah:

1. Mahasiswa memahami cara mengevaluasi massa siap kempa
2. Mahasiswa memahami kriteria massa siap kempa yang baik untuk dibuat tablet

2.2 EVALUASI MASSA KEMPA

2.2.1 Susut Pengerinan / Lost on Drying (LOD)

Susut pengerinan adalah banyaknya bagian zat yang mudah menguap, termasuk air, ditetapkan dengan cara pengerinan, kecuali dinyatakan lain, dilakukan pada suhu 105° hingga bobot tetap (Depkes, 1979).

2.2.2 Penetapan bobot jenis sejati

Penetapan ditentukan dalam piknometer dengan menambahkan cairan pendispersi yang tidak melarutkan granul atau serbuk.

2.2.3 Penetapan Kerapatan Curah, Kerapatan Mampat, Kompresibilitas dan Porositas

Sebanyak 100 g (B) granul atau serbuk dimasukkan ke dalam gelas ukur 250 ml, catat volumenya (V₀). Selanjutnya dilakukan pengetukan dengan alat. Volume pada ketukan ke 10, 50, dan 500 diukur, lalu dilakukan perhitungan sebagai berikut :

$$BJ \text{ nyata} = \frac{B}{V_0} \text{ g/ml}$$

$$BJ \text{ mampat} = \frac{B}{V \text{ mampat}} \text{ g/ml}$$

$$\% \text{ mampat} = \frac{V_0 - V \text{ mampat}}{V_0} \times 100\%$$

$$\text{Porositas} = \frac{1 - BJ \text{ mampat}}{BJ \text{ Sejati}} \times 100\%$$

2.3.4 Daya Alir (Kecepatan Alir dan Sudut Istirahat)

1. Timbang serbuk uji secukupnya, lalu masukkan ke dalam corong getar dengan kondisi lubang corong tertutup.
2. Buka tutup corong dan hitung berapa waktu yang dibutuhkan oleh serbuk untuk keluar seluruhnya dari corong.
3. Ukur tinggi timbunan serbuk.
4. Ukur diameter curahan serbuk dengan mengukur diameter dari 3 garis potong (gunakan diameter martin's), catat dan hitung rata-rata diameter tersebut.
5. Hitung kecepatan alir dan sudut istirahat serbuk tersebut

$$\text{Kecepatan Alir} = \frac{\text{Bobot Serbuk (g)}}{\text{Waktu Alir (s)}}$$

Tabel 4.1. Hubungan Kecepatan Alir dan Sifat Aliran Serbuk

Laju Alir (g/detik)	Sifat Aliran
>10	Sangat Baik
4-10	Baik
1.6-4	Sukar
<1.6	Sangat Sukar

Terdapat hubungan antara sudut istirahat (θ) serbuk dengan sifat alirannya, yang tersaji dalam tabel 4.2.

$$\tan \theta = \frac{\text{Tinggi serbuk}}{\text{Jari - jari serbuk}}$$

Tabel 4.2. Hubungan Sudut Istirahat dengan Sifat Aliran

Sudut Istirahat (θ , °)	Sifat Aliran
< 25	Sangat Baik
25 – 30	Baik
30 – 40	Cukup

BAB III

EVALUASI MUTU TABLET

3.1 TUJUAN

Tujuan praktikum evaluasi mutu tablet adalah:

1. Mahasiswa memahami cara mengevaluasi tablet
2. Mahasiswa memahami kriteria tablet yang baik

3.2 *IN PROCES CONTROL (IPC)*

Proses yang dilakukan pada saat proses penkempaian tablet sedang berlangsung, agar pada saat terjadi kesalahan pada saat penkempaian bisa dilakukan penanggulangan.

3.2.1 Penampilan

Tablet diamati secara visual, apakah terjadi ketidakhomogenan zat warna atau tidak, bentuk tablet, permukaan cacat atau tidak dan bebas dari noda atau bintik-bintik. Bau tablet tidak boleh berubah.

3.2.2 Uji keseragaman bentuk dan ukuran

Ketebalan dan bentuk merupakan variabel yang berkaitan dengan proses ini. Kecuali dinyatakan lain, diameter tablet tidak lebih dari tiga kali dan tidak kurang dari empat per tiga tebal tablet (Depkes, 1979). Pemeriksaan dilakukan dengan menggunakan dua puluh tablet. Pemeriksaan dilakukan terhadap diameter dan tebal masing-masing tablet kemudian rata-rata diameter dan tebal tablet dihitung.

Alat : jangka sorong.

3.2.3 Uji keseragaman bobot

Bobot tiap tablet merupakan variabel yang berkaitan dengan proses ini. Tablet tidak bersalut harus memenuhi syarat keseragaman bobot yang ditetapkan sebagai berikut : ditimbang 20 tablet, hitung bobot rata-rata tiap tablet. Jika ditimbang satu persatu, tidak boleh lebih dari 2 tablet yang masing-masing bobotnya menyimpang dan bobot rata-rata lebih besar dari harga yang ditetapkan kolom A, dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang dari bobot rata-ratanya lebih dari harga yang ditetapkan kolom B. Jika tidak cukup 20 tablet, dapat

digunakan 10 tablet; tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom A dan tidak satu tablet pun yang bobotnya menyimpang lebih besar dari bobot rata-rata yang ditetapkan kolom B (Depkes, 1979).

Alat : timbangan.

Tabel 3.5 Penyimpangan Bobot Rata-Rata Tablet (Depkes, 1979)

Bobot Rata – rata (mg)	Penyimpangan bobot rata – rata (%)	
	A	B
≤ 25	15	30
26-150	10	20
151-300	7,5	15
≥ 300	5	10

3.2.4 Uji keseragaman kadar zat aktif

Kadar zat aktif tiap tablet merupakan variabel yang berkaitan dengan proses ini. Sepuluh tablet diambil secara acak, dihaluskan dan dilarutkan pada pelarutnya. Larutan ditetapkan kadarnya menggunakan alat spektrofotometer UV. Kecuali dinyatakan lain, tablet memenuhi syarat keseragaman kadar jika sepuluh tablet yang diperiksa masing-masing memberikan batas kadar antara 90%-110% dari persyaratan rata-rata yang tertera pada uraian masing-masing monografi. Jika hanya satu tablet yang memberikan hasil di luar batas, dilakukan penetapan menggunakan 20 tablet sisa satu per satu. Tablet memenuhi persyaratan keseragaman kadar jika hanya satu tablet dari 30 tablet di atas memberikan hasil di luar batas 90%-110% (Depkes, 1995).

Alat : analisis volumetri, spektrofotometri.

3.2.5 Uji kekerasan tablet

Hal ini bertujuan untuk menajmin ketahanan tablet terhadap gaya mekanik pada proses pengemasan, pengantaran, serta waktu hancur obat dalam tubuh. Sebanyak dua puluh tablet diambil secara acak dan diukur kekerasannya menggunakan alat uji kekererasan (Hardness tester) kemudian dihitung rata-ratanya.

Kekerasan diukur berdasarkan luas permukaan tablet dengan menggunakan beban yang dinyatakan dalam kg. Satuan kekerasan adalah kg/cm^2 . Dihitung kekerasan rata-rata dan standar deviasinya.

Nilai kekerasan tablet tergantung pada bobot tablet. Makin besar tablet kekerasan yang diperlukan juga semakin besar.

Bobot tablet sampai 300 mg (4-7 kg/cm^2)

Bobot tablet 400-700 mg (5-12 kg/cm^2)

3.2.6 Friabilitas

Friabilitas adalah parameter untuk menguji ketahanan tablet bila dijatuhkan pada suatu ketinggian tertentu. Tujuannya adalah untuk mengukur ketahanan permukaan tablet terhadap gesekan yang dialaminya sewaktu pengemasan dan pengiriman.

Alat: friabilator

Alat ini memperlakukan sejumlah tablet terhadap gabungan pengaruh goresan dan guncangan dengan memakai sejenis kotak plastik yang berputar pada kecepatan 25 ± 1 rpm dan waktu yang digunakan adalah 4 menit. (Jadi ada 100 putaran)

Untuk tablet dengan berat rata-rata kurang dari 650 mg, total berat jumlah tablet yang ditimbang untuk uji friabilitas harus mendekati 6.5 gram. Untuk tablet yang memiliki berat rata-rata lebih dari 650 mg, digunakan 10 tablet untuk uji friabilitas. Biasanya tablet yang telah ditimbang diletakkan di dalam alat itu, kemudian dijalankan sebanyak 100 putaran. Tablet kemudian dibersihkan dan ditimbang ulang. Kehilangan bobot yang diizinkan tidak lebih 1,0% untuk produk pada umumnya (USP 30, 2007).

Tablet yang masih utuh ditimbang kemudian dihitung kehilangan bobotnya dan dinyatakan dalam presentase menggunakan rumus sebagai berikut :

$$\% \text{ Friabilitas} = \frac{W_1 - W_2}{W_1} \times 100\%$$

W1=berat tablet awal

W2=berat tablet setelah uji kerapuhan

3.2.7 Friksibilitas

Friksibilitas adalah parameter untuk menguji ketahanan tablet bila tablet mengalami gesekan antar sesama. Prosedur friksibilitas serupa dengan friabilitas, tapi berbeda wadah dengan friabilitas, yaitu wadah yang memiliki sekat lebih banyak.

$$\% \text{ Friksibilitas} = \frac{W1 - W2}{W1} \times 100\%$$

3.2.8 Uji keseragaman sediaan (Menurut FI V)

Hal ini meliputi keseragaman bobot dan keseragaman kandungan.

Prosedur keseragaman bobot

1. Pilih tidak kurang dari 30 tablet diambil secara acak
2. Dari 30 tablet tersebut, timbang 10 tablet satu per satu
3. Hitung bobot rata-rata

Prosedur keseragaman kandungan

1. Pilih tidak kurang 30 tablet diambil secara acak
2. Dari 30 tablet tersebut, tetapkan kadar 10 tablet satu per satu sesuai dengan cara penetapan kadar dalam monografi, kecuali dinyatakan lain
3. Hitung kandungan rata-rata

Dilakukan uji 20 tablet tambahan jika :

1. 1 tablet terletak di luar rentang 85% - 115% kadar dan tidak ada yang terletak antara 75% - 125% kadar
2. $SDR > 6\% \rightarrow SDR = (SD/rata-rata) \times 100\%$

Persyaratan dipenuhi jika :

1. Tidak lebih dari 1 tablet dari 30 tablet yang ada di luar rentang 85% - 115% kadar dan tidak ada yang terletak antara 75% - 125% kadar
2. Tidak ada 1 tablet pun yang di luar rentang 75% -125%
3. SDR lebih besar dari 7,8%

3.2.8 Uji waktu hancur

Uji ini dimaksudkan untuk menetapkan kesesuaian batas waktu hancur yang tertera pada masing-masing monografi, kecuali pada etiket dinyatakan bahwa tablet atau kapsul digunakan sebagai tablet hisap atau tablet kunyah.

Uji waktu hancur tablet tidak bersalut menurut FI V:

Masukkan 1 tablet pada masing-masing tabung dari keranjang, masukkan 1 cakram pada tiap tabung dan jalankan alat, gunakan air bersuhu $37^{\circ} \pm 2^{\circ}$ sebagai media kecuali dinyatakan lain menggunakan cairan lain dalam masing-masing monografi. Pada akhir batas waktu seperti yang tertera pada monografi, angkat keranjang dan amati semua tablet: semua tablet harus hancur sempurna. Bila 1 tablet atau 2 tablet tidak hancur sempurna, ulangi pengujian dengan 12 tablet lainnya : tidak kurang 16 dari 18 tablet yang diuji harus hancur sempurna.

3.2.9 Uji disolusi

Uji ini digunakan untuk menentukan kesesuaian persyaratan dengan persyaratan disolusi yang tertera pada masing-masing monografi.

A. Alat Disolusi

Alat terdiri dari sebuah wadah tertutup yang terbuat dari kaca atau bahan transparan lain yang inert, suatu motor, suatu batang logam yang digerakan sebuah motor dan sebuah dayung yang terdiri dari daun dan batang sebagai pengaduk. Dayung memenuhi spesifikasi jarak $25 \text{ mm} + 2 \text{ mm}$ antara daun dan bagian dalam wadah dipertahankan selama pengujian berlangsung. Sediaan dibiarkan tenggelam ke dasar wadah sebelum dayung mulai berputar (Depkes, 1995)

B. Disolusi Tablet

Ke dalam bejana disolusi dimasukkan medium disolusi kemudian dipanaskan hingga suhu $37^{\circ} \pm 0,5^{\circ}\text{C}$. Tablet dimasukkan ke dalam bejana disolusi kemudian diputar dengan kecepatan 50 rpm. Sampel diambil sebanyak 5 ml pada selang waktu 5, 10, 15, 20, 30, 45, dan 60 menit. Setiap sampel yang diambil lalu digantikan dengan medium disolusi sebanyak 5 ml. Sampel yang diambil diukur absorbansinya dan ditentukan kadarnya (USP 30, 2007).

C. Media, Volume, dan Kecepatan Disolusi Penetapan Kadar

Media disolusi dan volume media disolusi yang digunakan sesuai dengan monografi zat aktif di dalam farmakope.

D. Penetapan Kadar

Penetapan kadar zat aktif dari tablet yang terlarut dengan menggunakan spektrofotometri ultraviolet pada panjang gelombang maksimum. Kadar zat aktif terdisolusi dari tablet dapat dilihat pada monografi masing-masing zat aktif dalam Farmakope.

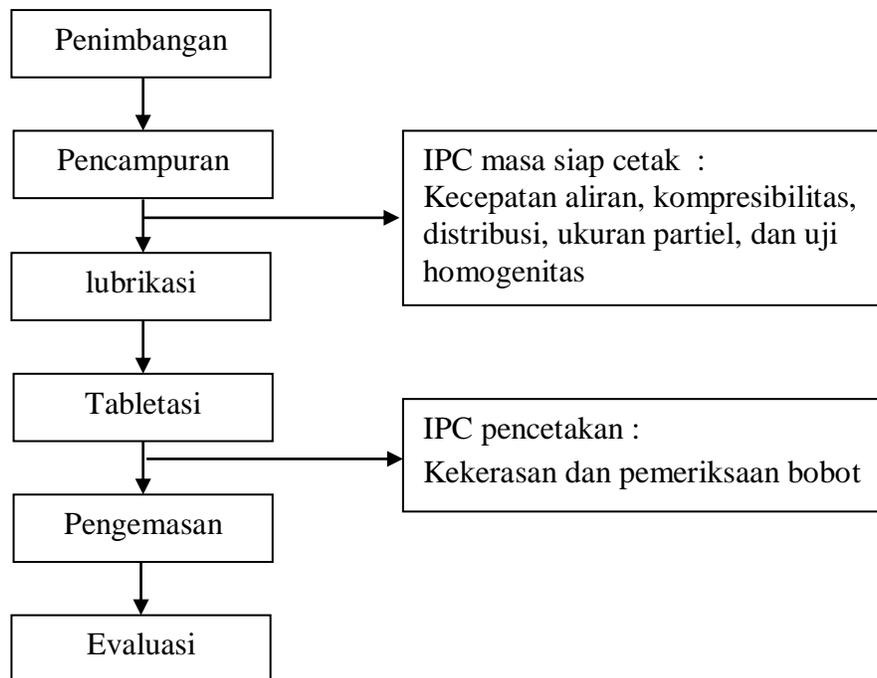
BAB IV
TABLET KEMPA LANGSUNG

4.1 TUJUAN

Tujuan praktikum ini adalah:

1. Mahasiswa memahami kriteria zat aktif yang akan diproduksi menjadi tablet menggunakan metode kempa langsung
2. Mahasiswa memahami dan dapat mengaplikasikan cara memproduksi tablet dengan metode kempa langsung
3. Mahasiswa memahami dan mengaplikasikan evaluasi massa siap kempa dan evaluasi tablet hasil metode kempa langsung

4.2 SKEMA KERJA



Gambar 4.1. Flow Chart Kempa Langsung

4.3 TEORI

Metode kempa langsung merupakan proses pembuatan tablet dengan cara mengempa langsung zat aktif atau campuran zat aktif dan eksipien tanpa penanganan pendahuluan baik granulasi basah maupun kering. Metode ini banyak digunakan karena didukung perkembangan teknologi mulai dari mesin tablet hingga bahan-bahan yang digunakan dalam pembuatan tablet (kompresibilitas dan aliran baik). Titik kritis dalam proses kempa langsung ini adalah pemilihan bahan, sifat aliran dan pengaruh formulasi terhadap kompresibilitas.

4.3.1 Kondisi Penerapan

Metode kempa langsung dapat diterapkan dalam kondisi sebagai berikut :

1. Kempa langsung dapat digunakan pada pembuatan tablet dengan zat aktif dengan dosis tinggi yang memiliki sifat aliran dan kompresibilitas yang baik (umumnya garam-garam anorganik dengan bentuk kristal kubus);
2. Kempa langsung juga dapat diterapkan pada zat aktif dengan sifat aliran dan kompresibilitas kurang baik asalkan dosis relatif kecil (sifat tidak dominan dalam massa kempa). Keterbatasan zat aktif untuk dikempa diatasi dengan pemilihan bahan pembantu yang baik dan dapat memberikan massa yang homogen (kapasitas pegang besar).

4.3.2 Keuntungan

Keuntungan utama dari metode kempa langsung adalah kepraktisan prosesnya, keuntungan lain adalah :

1. Efisiensi ruangan, proses, tenaga, tahap manufaktur, mesin, proses validasi, dan konsumsi energi.
2. Memberikan stabilitas yang baik untuk zat aktif yang tidak tahan panas dan lembab karena tidak melibatkan pelarut maupun pemanasan;
3. Pemberian tekanan saat penkempaian tidak berlebihan sehingga sifat kristal tetap dan dapat memenuhi ketersediaan hayati;
4. Tablet dapat langsung hancur menjadi partikel karena tidak adanya proses granulasi jika dimasukkan ke dalam media disolusi sehingga dapat diharapkan memberikan hasil kecepatan disolusi yang lebih tinggi,

4.3.3 Kekurangan

Walaupun praktis kerentanan prosesnya pendek hingga saat ini metode kempa langsung belum menjadi pilihan utama karena adanya keterbatasan berikut:

1. Bahan harus memiliki sifat aliran yang baik, sering dengan isu disousi dan ketersediaan hayati maka banyak zat aktif dibentuk dalam ukuran mikron (halus) sehingga alirannya cenderung kurang baik;
2. Teknologi harus bagus;
3. Eksipien harus memiliki kapasitas pegang (holding capacity) yang memadai, memiliki sifat aliran dan kompresibilitas yang baik. Umumnya bahan pembantu untuk metode kempa langsung didesain khusus berbentuk granul dan kandungan lembab rendah sehingga harganya relatif lebih mahal dibandingkan eksipien umum untuk metode granulasi;
4. Kandungan lembab rendah sehingga dapat timbul muatan statis dan memicu terjadi pemisahan;
5. Perbedaan ukuran partikel dapat mengakibatkan terjadinya pemisahan;
6. Homogenitas warna sulit dicapai.

4.3.4 Granul Dasar (Granulat dasar)

Sifat eksipien untuk kempa langsung harus memiliki aliran dan kompaktibilitas yang baik dan umumnya eksipien tersebut cukup mahal. Untuk mendapatkan eksipien yang murah sering dilakukan pembuatan pengisi berupa granul yang dibuat secara granulasi basah biasa yang sering disebut granul dasar. Granul ini dapat mengandung campuran laktosa dan amilim dengan PVP atau musilago amili sebagai pengikat.

Prinsip dasarnya adalah digunakan eksipien umum tetapi digranulasi terlebih dahulu agar dapat diproses massa dengan aliran yang baik. Granul dasar ini dicampur dengan zat aktif (sebagai fines) untuk memperbaiki sifat fisik dari campuran sehingga dengan keberadaan granul tersebut diharapkan aliran keseluruhan campuran menjadi lebih baik, begitu pula dengan kompresibilitasnya.

Granulat dasar dibuat untuk meningkatkan aliran campuran sehingga keseragaman pengisian kempa dan bobot dapat dicapai. Penggunaan granulat dasar dapat meningkatkan aliran namun karena sifat granul yang kasar dapat terjadi redistribusi

ukuran granul. Perlu diperhatikan ukuran granul tidak boleh berbeda jauh dengan ukuran fines agar tidak terjadi segregasi. Tujuan utama modifikasi ini adalah menekan biaya dengan menggantikan penggunaan bahan-bahan khusus yang mahal.

4.4 FORMULA

R/ CTM 4 mg

Avicel : starch 1500 50:50

Mg Stearat 1%

Talk 7%

4.4.1 Perhitungan

Formula yang akan dibuat :

Tiap tablet CTM mengandung CTM 4 mg

Bobot tablet yang akan dibuat : 300 mg

Jumlah tablet CTM yang akan dibuat : 300 tablet

Untuk tiap tablet :

Fase luar : 3%

Mg Stearat : $0,01 \times 300 \text{ mg} = 3 \text{ mg}$

Talk : $0,02 \times 300 \text{ mg} = 6 \text{ mg}$

Fase dalam : $(100 - 3)\% = 97\%$

$$= 0,97 \times 300 \text{ mg} = 291 \text{ mg}$$

Bahan-bahan dalam fase dalam (tanpa zat aktif /CTM) : $(291-4) \text{ mg}$

:287 mg

Maka : Avicel : 50%

$$:0,5 \times 287 \text{ mg} = 143,5 \text{ mg}$$

Starch 1500 : 50%

$$:0,5 \times 287 \text{ mg} = 143,5 \text{ mg}$$

Untuk 300 tablet

Bobot granul teoritis :

CTM : $4 \text{ mg} \times 300 = 1,2 \text{ g}$

Avicel : $143,5 \text{ mg} \times 300 = 43,05 \text{ g}$

Starch 1500 : $143,5 \text{ mg} \times 300 = 43,95 \text{ g}$

Mg stearat	:3 mg x 300	= 0,9 g
Talk	:6 mg x 300	= 1,8 g
<hr/>		
	Jumlah	= 90 g

4.4.2 Penimbangan

CTM	:1,2 g
Avicel	:43,05 g
Starch 1500	: 43,05 g
Mg stearat	: 0,9 g
Talk	: 1,8 g

4.4.3 Prosedur

1. CTM dan bahan pembantu ditimbang sesuai dengan formula yang dibuat;
2. Semua bahan, kecuali Mg stearat dan talk, dicampur dengan menggunakan alat pencampur hingga homogen (± 5 menit);
3. Hasil campuran dikempa langsung menjadi tablet;
4. Lakukan evaluasi terhadap tablet yang telah dikempa.

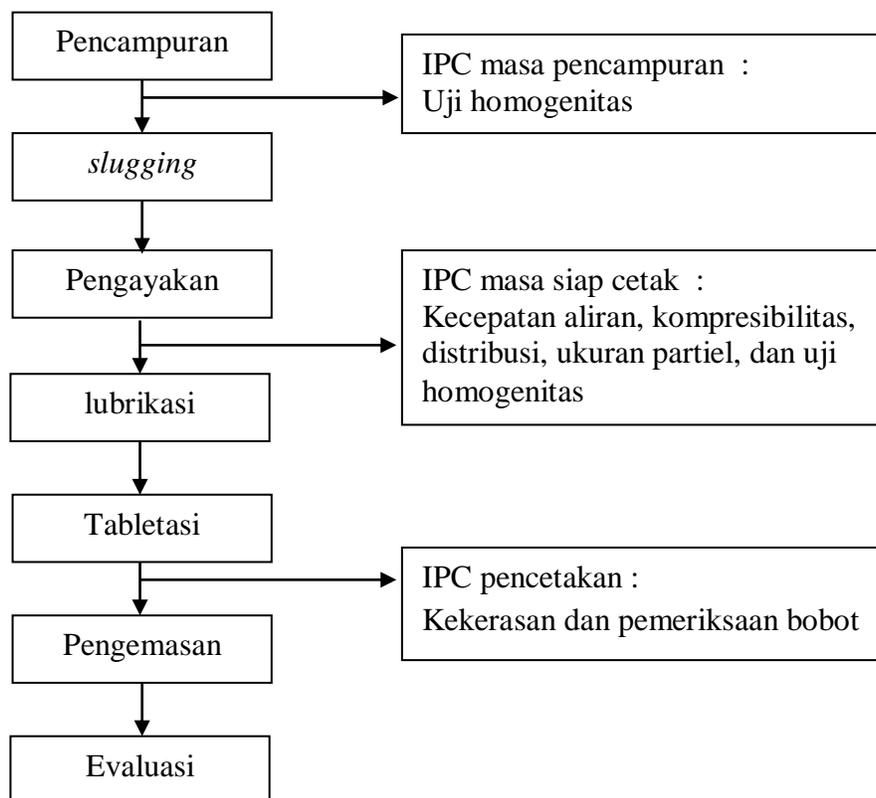
BAB V
TABLET GRANULASI KERING

5.1 TUJUAN

Tujuan praktikum ini adalah:

1. Mahasiswa memahami kriteria zat aktif yang akan diproduksi menjadi tablet menggunakan metode granulasi kering
2. Mahasiswa memahami dan dapat mengaplikasikan cara memproduksi
3. tablet dengan metode granulasi kering
4. Mahasiswa memahami dan mengaplikasikan evaluasi massa siap kempa
5. dan evaluasi tablet hasil metode granulasi kering

5.2 SKEMA



Gambar 5.1 Flow Chart Granulasi Kering

5.3 TEORI

Menggranulasi serbuk adalah proses membesarkan ukuran partikel kecil dikumpulkan bersama-sama, menjadi agregat (gumpalan) yang lebih besar, secara fisik lebih kuat, dan partikel pembentuk masih teridentifikasi dan membuat agregat yang mengalir bebas.

Granulasi kering dilakukan terhadap campuran kering kandungan formula tablet, dengan tidak menggunakan cairan penggranulasi. Prinsip dan metode granulasi ini adalah membentuk granul secara mekanis, tanpa penambahan pelarut ke dalam massa serbuk. Ikatan antar partikel terbentuk karena pinggir-pinggir granul yang saling bertautan, gaya adhesi dan kohesi antar partikel padat. Granulasi kering merupakan alternatif dalam pembuatan granul dengan keuntungan yaitu peralatan dan tahap pengerjaan lebih sedikit dibandingkan dengan metode granulasi basah dan cocok digunakan untuk zat aktif yang tidak tahan panas dan lembab.

Granulasi kering dibuat dengan mengempa langsung seluruh campuran formulasi dengan tekanan besar oleh suatu mesin pembuat bongkah (slugging) (biasanya ukuran pons 2,5 cm). Pengempaan bongkahan biasanya dilakukan pada tekanan 4-6 ton, pada kecepatan 10-30 putaran per menit. Tonasi mesin tertentu dan waktu huni yang diperlukan tergantung pada sifat-sifat fisik campuran serbuk dan spesifikasi bongkahan. Tablet atau bongkahan yang diperoleh kemudian digiling dan diayak, lalu diuji sifat alirnya. Proses dapat diulang hingga diperoleh kemudian campuran serbuk dan spesifikasi bongkahan. Tablet atau bongkahan yang diperoleh kecepatan aliran yang sesuai. Kemudian granul akhir tersebut dicampur dengan serbuk fase luar (diameter, lubrikan, glidan) menjadi massa kempa dan massa tersebut dikempa menjadi tablet.

Ada berbagai keterbatasan dengan proses pengempaan bongkahan, yaitu proses betas tunggal, lebih banyak beralih pemeliharaan, skala ekonomis yang buruk dan hasil rendah, hasil perjam rendah, pengendalian proses yang buruk, persyaratan sistem pendukung yang berlebihan, ergonomi yang buruk, polusi udara dan bunyi yang berlebihan, logistik yang berlebihan, wadah dan ruang penyimpanan meningkat dan lebih banyak energi diperlukan untuk menghasilkan 1 kg bongkahan (slugging) dari pada menghasilkan 1 kg kompak gulung.

Prosedur pembuatan granulasi kering yang lain adalah pengompakan gulung yaitu membuat lempengan dengan menggunakan peralatan prosesing khusus, disebut kompaktor gulung (roller compactor) atau chilsantor. Mesin ini memadatkan serbuk yang telah dicampur terlebih dulu di antar dua rol penggulung (roller) yang berputar berlawanan. Bahan kempa yang diperoleh dari kompaktor itu adalah lempengan pita rapuh atau lembaran atau potongan-potongan, tergantung pada bentuk rol penggulung. Zat campuran yang telah dipadatkan itu kemudian digiling (diekstruksi) untuk memperoleh granul dengan ukuran yang sesuai.

Keuntungan proses teknologi pemadatan gulung adalah sebagai berikut, menyederhanakan pengolahan, menghasilkan kembali granulometri dan bobot jenis yang konsisten, menggunakan lebih sedikit energi untuk pengoperasian, memerlukan lebih sedikit tenaga kerja untuk pengoperasian, tidak memerlukan ruangan dan peralatan bahan ledakan, memperbaiki siklus waktu dan memudahkan sistem manufaktur kontinu.

Teknologi pemadatan gulung merupakan suatu proses kontinu yang memberikan pengendalian dan efisiensi yang lebih baik kompaktor gulung dilengkapi dengan alat pengendali pengatur tekanan pemadatan, kecepatan rol dan kecepatan pemasukkan campuran serbuk. Ciri-ciri ini memberi tingkat tinggi pengendalian proses, hasil, dan mutu pemadatan yang terbentuk.

Gambar 5.2 Kompaktor Putar

(Catatan : untuk praktikum granulasi kering akan dilakukan dengan slugging)

Keterbatasan utama dari metode granulasi kering adalah memerlukan mesin khusus, tambahan investasi alat dibandingkan dengan metode kempa langsung, sulit untuk menghasilkan distribusi warna yang seragam, dan banyak menghasilkan debu.

5.4 FORMULA

R/ Asam mefenamat 250 mg
Amprotab 10%
PVP 10%
Avicel
Mg Stearat 1%
Talk 2%
Amilum kering 5%

5.4.1 Perhitungan

Formula yang akan dibuat :

Tiap tablet asam mefenamat mengandung asam mefenamat 250 mg

Bobot tablet yang akan dibuat : 500 mg

Jumlah tablet asam mefenamat yang akan dibuat : 300 tablet

Untuk tiap tablet :

Fase dalam: Asam mefenamat	: 250 mg
PVP	: 50 mg
Amprotab	: 50 mg
Avicel	: (460-250-50-50) mg : 110 mg

F. D : $0,92 \times 500 \text{ mg}$: 460 mg

Fase luar : $0,08 \times 500 \text{ mg} = 40 \text{ mg}$

$$\text{Mg Stearat} = \frac{1}{8} \times 40 \text{ mg} = 5 \text{ mg}$$

$$\text{Talk} = \frac{2}{8} \times 40 \text{ mg} = 10 \text{ mg}$$

$$\text{Amilum kering} = \frac{5}{8} \times 40 \text{ mg} = 25 \text{ mg}$$

Untuk 300 tablet

Bobot granul teoritis

Fase dalam total : $92\% + 1,5\% = 93,5\%$

Fase dalam (92%) : Asam mefenamat : $250 \text{ mg} \times 300 = 75 \text{ g}$

PVP : $50 \text{ mg} \times 300 = 15 \text{ g}$

$$\text{Amprotab} : 50 \text{ mg} \times 300 = 15 \text{ g}$$

$$\text{Avicel} : 110 \text{ mg} \times 300 = 33 \text{ g}$$

Fase luar yang ditambahkan (1,5%):

$$\text{Mg Stearat } 0,5\% = \frac{5}{2} \times 300 = 0,75 \text{ g}$$

$$\text{Talk } 1\% = \frac{10}{2} \times 300 = 1,5 \text{ g}$$

$$\text{Jumlah slug} = 140,25 \text{ g}$$

Dalam praktikum diperoleh hasil/ berat slug X gram maka :

$$\text{Jumlah tablet} = \frac{x}{140,25} \times 300 = T \text{ tablet}$$

Dengan demikian, fase luar yang ditambahkan (sisa)

$$\text{Mg stearat } 0,5\% = \frac{0,5}{93,5} \times X = M \text{ tablet}$$

$$\text{Talk } 1\% = \frac{1}{93,5} \times X = B \text{ tablet}$$

$$\text{Amilum Kering } 5\% = \frac{5}{93,5} \times X = A \text{ tablet}$$

$$\text{Total} = Z \text{ gram}$$

$$\text{Massa kempa} = (X + Z) \text{ gram} = V \text{ gram}$$

$$\text{Bobot/tablet} = \frac{v \times 1000}{T} \text{ mg/tablet}$$

5.4.2 Penimbangan

Asam mefenamat	: 75 gram
Amprotab	: 15 gram
PVP	: 15 gram
Avicel	: 33 gram
Mg Stearat	: 0,75 + M gram
Talk	: 1,5 + B gram
Amilum kering	: A gram

5.4.3 Prosedur

1. Asam mefenamat dan bahan pembantu digerus halus terlebih dahulu kemudian ditimbang sesuai dengan kebutuhan;
2. Semua fase dalam (asam mefenamat, amprotab, L-HPC, avicel) dicampur dengan sejumlah fase luar (0,5% Mg stearat + 1% talk);
3. Campuran di-slug sampai terbentuk bongkahan-bongkahan;
4. Bongkahan tersebut dihancurkan dalam mortir lalu diayak dengan ayakan nomor 16 kemudian di-slug kembali (bila aliran granul kasar kurang baik aliran granul kasar yang baik yakni $> 4 \text{ g/s}$). Tiap selesai 1 tahap slugging, aliran granul diperiksa;
5. Granul yang dihasilkan dievaluasi;
6. Granul yang dihasilkan ditimbang (untuk menentukan jumlah fase luar yang harus ditambahkan / sisa);
7. Sisa fase luar ditimbang sesuai kebutuhan kemudian dicampurkan dalam granul selama ± 5 menit;
8. Campuran terakhir dikempa menjadi tablet;
9. Lakukan evaluasi tablet.

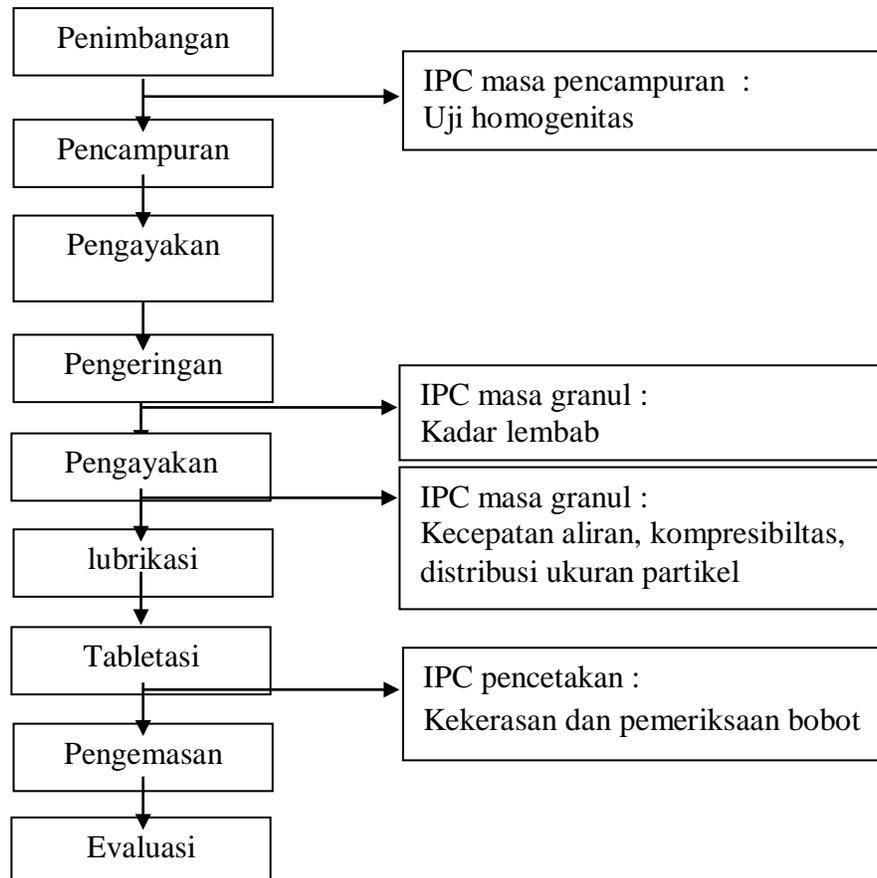
BAB VI
TABLET GRANULASI BASAH

6.1 TUJUAN

Tujuan praktikum ini adalah:

1. Mahasiswa memahami kriteria zat aktif yang akan diproduksi menjadi tablet menggunakan metode granulasi basah
2. Mahasiswa memahami dan dapat mengaplikasikan cara memproduksi tablet dengan metode granulasi basah
3. Mahasiswa memahami dan mengaplikasikan evaluasi massa siap kempa dan evaluasi tablet hasil metode granulasi basah

6.2 SKEMA



Gambar 6.1 Flow Chart Granulasi Basah

6.3 TEORI

Granulasi basah adalah proses menambahkan cairan pengikat pada suatu serbuk atau campuran serbuk dalam suatu wadah yang dilengkapi dengan pengadukan yang akan menghasilkan aglomerasi atau granul. Granulasi basah diperuntukkan untuk zat aktif atau campuran bahan yang tidak memiliki aliran dan kompresibilitas dan kompaktibilitas yang baik serta tahan terhadap panas dan lembab.

Gambar 6.2 Skematik Berbagai Mekanisme Granulasi

6.3.1 Keuntungan Utama

1. Kohesivitas dan kompresibilitas serbuk ditingkatkan selama dan setelah pengempaan, karena pengikat yang ditambahkan menyalut partikel-partikel individu (per partikel), menyebabkannya melekat satu sama lain sehingga dengan demikian partikel-partikel dapat dibentuk menjadi aglomerat yang disebut granul.
2. Zat aktif dosis tunggal yang mempunyai aliran dan atau kompresibilitas yang buruk, harus digranulasi oleh metode basah, untuk memperoleh aliran dan kohesi yang cocok untuk pengempaan.
3. Distribusi dan keseragaman yang baik untuk zat aktif dosis kecil dan zat tambahan pewarna yang larut akan diperoleh, jika zat itu dilarutkan terlebih dahulu dalam larutan pengikat.
4. Keragaman serbuk yang luas dapat diproses bersama-sama dalam betas tunggal dan dalam melakukan demikian, karakteristik fisik individu diubah untuk mempermudah pengempaan.
5. Serbuk ruah dan berdebu dapat ditangani tanpa terjadinya masalah dari debu dan kontaminasi dari udara.
6. Granulasi basah mencegah pemisahan komponen campuran serbuk yang homogen selama prosesing, pemindahan (transpering) dan penanganan.

7. Laju disolusi zat aktif yang tidak larut dapat ditingkatkan oleh granulasi basah dengan pilihan pelarut dan pengikat yang tepat.
8. Bentuk sediaan pelepasan terkendali dapat dibuat dengan pemilihan pengikat dan pelarut yang sesuai.
9. Meningkatkan dan memperbaiki kepadatan (density) serbuk.
10. Memungkinkan membuat permukaan hidrofobik menjadi hidrofilik.

6.4.1 Kekurangan Granulasi Basah

1. Keterbatasan terbesar granulasi basah adalah peningkatan biaya karena menyangkut penggunaan ruangan, waktu, peralatan, dan peralatan relatif banyak.
2. Proses adalah padat karya sebagaimana ditunjukkan berikut:
 - a. Karena sejumlah besar tahap prosesing, metode ini memerlukan ruangan yang luas dengan suhu dan kelembaban terkendali;
 - b. Metode ini memerlukan sejumlah jenis peralatan yang mahal;
 - c. Menghabiskan waktu, terutama tahap pembasahan dan pengeringan granulasi;
 - d. Kemungkinan ada bahan yang hilang selama prosesing, karena pemindahan bahan dari satu unit operasi ke unit yang lain;
 - e. Terdapat kemungkinan besar kontaminasi silang yang lebih besar daripada dengan metode kempa langsung;
 - f. Metode ini dapat memperlambat disolusi zat aktif dari dalam granul setelah tablet terdisintegrasi, jika tidak di formulasi dan di proses dengan tepat.
3. Disatu pihak, proses granulasi merupakan sasaran dan banyak masalah tiap unit proses menimbulkan kesulitan khusus. Makin banyak proses, makin banyak kesempatan masalah terjadi.
4. Hal lain yang dapat menimbulkan keterbatasan granulasi basah, antara lain pengaruh dari :
 - a. Jenis, konsentrasi, kecepatan penambahan, distribusi dan waktu mengalir massa, larutan pengikat yang dapat berubah-ubah untuk tiap formulasi dan

kondisi demikian juga memberi masalah dan pengaruh waktu yang lama pada pembuatan massa granulasi;

- b. Pengaruh suhu, waktu, kecepatan, dan distribusi pengeringan pada mutu stabilitas zat aktif selama proses pengeringan;
- c. Ukuran granul dan pemisahan selama pengayakan kering dan pencampuran granul akhir.

6.4.2 Permasalahan yang Timbul Selama Granulasi Basah

Satu masalah yang signifikan adalah derajat pembasahan atau pembuatan massa granulasi dari serbuk. Pembasahan memainkan suatu peranan yang luar biasa penting dalam karakteristik pengempaan granul, dan juga dalam kecepatan pelepasan zat aktif dari tablet jadi. Beberapa upaya menstandarisasi proses pembasahan telah dilakukan terutama dalam hal pencegahan kelewat basah. Beberapa faktor yang mempengaruhi pembasahan adalah :

1. Kelarutan serbuk
2. Ukuran dan bentuk relatif partikel-partikel serbuk
3. Derajat kehalusan
4. Viskositas pengikat cair
5. Jenis pengadukan.

Mutu granul yang dihasilkan dari proses granulasi basah dipengaruhi oleh jumlah dan jenis bahan pengikat yang digunakan. Hal ini perlu diperhatikan pula pada proses pembentukan granul adalah pemberian gaya. Penambahan bahan pengikat dan pelarut pengikat yang kurang tepat serta cara pembuatannya dapat menyebabkan ukuran granul yang tidak homogen atau masih terdapatnya serbuk yang belum terikat. Hal lain yang dapat terjadi adalah granul yang diperoleh terlalu keras sehingga diperlukan gaya pengempaan yang lebih besar, salah satu syarat granul yang bagus adalah granul tidak rapuh dan tidak terlalu keras.

Dasar umum formulasi tablet, mencakup pengisi, pengikat, lubrikan, disintegran, dan glidan. Berbagai sifat atau keuntungan dan keterbatasan berbagai eksipien dalam metode granulasi basah seperti selulosa mikrokristalin, laktosa monohidrat (hidrat), gula kompaktil, manitol, dekstrosa, dekstran, pati, dan sebagainya.

6.4.3 Metode Penambahan Bahan Pengikat

Metode kering metode ini dilakukan menambahkan bahan pengikat dalam bentuk kering, selanjutnya massa campuran diaduk hingga homogen yang kemudian pengikat tersebut diaktifkan dengan penambahan pelarut pengikat (air, etanol atau uap panas). Metode ini sering memberikan pengikat yang kurang sempurna dan untuk mengatasinya diperlukan jumlah pelarut pengikat yang lebih banyak.

Metode basah, metode ini dilakukan dengan penambahan pengikat dalam bentuk terlarut dalam pelarut pengikat. Penggunaan metode ini menjamin pengikat yang lebih baik asalkan pencampuran pada saat granulasi dilakukan dengan benar, kekurangan penggunaan metode ini adalah diperlukan pembuatan larutan pengikat.

6.4.4 Granulasi Basah untuk Kondisi Khusus

Suatu tablet untuk tujuan pengobatan tertentu sering mengandung beberapa senyawa aktif yang tidak tersatukan. Hal ini disebabkan oleh sifat fisikokimianya seperti kestabilan, interaksi kimia dan fisika. Interaksi kimia dapat berupa reaksi penguraian, reaksi pembentukan warna, reaksi deaktivasi, sementara interaksi fisika berupa pembentukan senyawa eutetik. Untuk mengatasi masalah-masalah tersebut sering dilakukan granulasi basah yang dimodifikasi.

A. Granulasi terpisah

Granulasi terpisah dilakukan dengan menggranulasi terpisah zat aktif ataupun komponen di dalamnya yang dapat berinteraksi. Granul yang diperoleh kemudian digabungkan kembali dengan mempertimbangkan proporsi zat aktif sesuai rencana. Granulasi terpisah bisa dilakukan dengan menggranul menggunakan metode yang berbeda seperti granulasi kering untuk campuran senyawa yang tidak tahan panas atau lembab dan granulasi basah untuk yang tahan panas dan lembab (granulasi basah dan granulasi kering).

B. Semi granulasi

Istilah ini ditujukan pada proses pembuatan tablet secara granulasi dan penambahan zat aktif lainnya ke dalam granul. Sistem ini dilakukan jika dosis atau persentasi salah satu zat aktif kecil. Zat ini dapat bersifat tidak stabil pada kondisi proses atau dapat terjadi interaksi jika berkontak secara langsung. Zat aktif ini ditambahkan dalam bentuk fine dan

penambahan ini dapat dilakukan sejauh tidak akan menciptakan pemisahan granul atau dishomogenisasi.

6.4.5 Formula Konvensional (Sederhana)

Istilah ini sering digunakan pada penggunaan bahan sederhana seperti amilum kering sebagai penghancur, musilago amili sebagai pengikat, laktosa sebagai pengisi, talk sebagai glidan dan Mg stearat sebagai lubrikan.

Perhitungan komposisi tablet biasanya digunakan istilah fase dalam (internal), fase luar (eksternal). Fase dalam adalah bagian bahan-bahan yang terletak dalam sistem granul, sedangkan fase luar adalah bagian bahan yang terletak di luar granul.

Komposisi fase dalam terdiri dari bahan aktif, pengikat, penghancur, dan pengisi. Sedangkan fase luar adalah penghancur, glidan, dan lubrikan. Jumlah fase dalam contoh formula ini sebesar 92% (nilai ini tidak bergantung pada kebutuhan) dan fase luar sebesar 8%.

6.4 FORMULA

R/ Parasetamol 500 mg
Amprotab 10%
PVP 3%
Etanol qs
Laktosa qs
Mg Stearat 1%
Talk 2%
Amilum kering 5%

6.4.1 Perhitungan

Formula yang akan dibuat :

Tiap tablet parasetamol mengandung parasetamol 500 mg

Bobot tablet yang akan dibuat : 700 mg

Jumlah tablet parasetamol yang akan dibuat : 300 tablet

Untuk tiap tablet :

Fase dalam (92%) : Parasetamol : 500 mg

Amprotab : 70 mg

PVP : 21 mg

Laktosa :(644-500-70-21) mg: 53 mg

F.D:0,92 x 700 mg

: 644 mg

Fase luar : Mg stearat : 1% dari granul yang didapat

Talk : 2% dari granul yang didapat

Amilum kering : 5% dari granul yang didapat

Jadi penimbangan untuk 300 tablet

Bobot granul teoritis :

Fase dalam (92%) : Parasetamol : 500 mg x 300= 150 g

Amprotab : 70 mg x 300 = 21 g

PVP :21 mg x 300 = 6,3 g

Laktosa : 53 mg x 300 = 15,9 g

= 193,2 g

6.4.2 Penimbangan

Parasetamol	: 150 gram
Amprotab	:21 gram
PVP	:5,3 gram
Etanol	: mL
Laktosa	:15,9 gram
Mg Stearat	: gram
Talk	: gram
Amilum kering	: gram

6.4.3 Prosedur

1. Parasetamol dan bahan pembantu ditimbang sesuai dengan yang dibutuhkan;
2. Parasetamol, amprotab, laktosa yang telah ditimbang, dicampur hingga homogen dalam waktu tertentu;
3. Larutan PVP (PVP dilarutkan sempurna dalam etanol) ditambahkan sedikit-sedikit ke dalam campuran parasetamol, amprotab, laktosa hingga diperoleh campuran/ massa yang baik (dapat dikepal namun dapat dihancurkan kembali);

4. Campuran dibentuk menjadi granul dengan menggunakan ayakan nomor 14;
5. Granul dikeringkan dalam lemari pengering / oven pada suhu 50-60 °C;
6. Tentukan kadar air dengan menggunakan moisture analyzer,
7. Jika granul telah memenuhi persyaratan kadar air (<2%), granul diayak kembali dengan ayakan nomor 16;
8. Lakukan evaluasi;
9. Granul dicampur dengan fasa luar yang telah ditimbang;
10. Lakukan penkempaan tablet;
11. Lakukan evaluasi tablet.

BAB VII

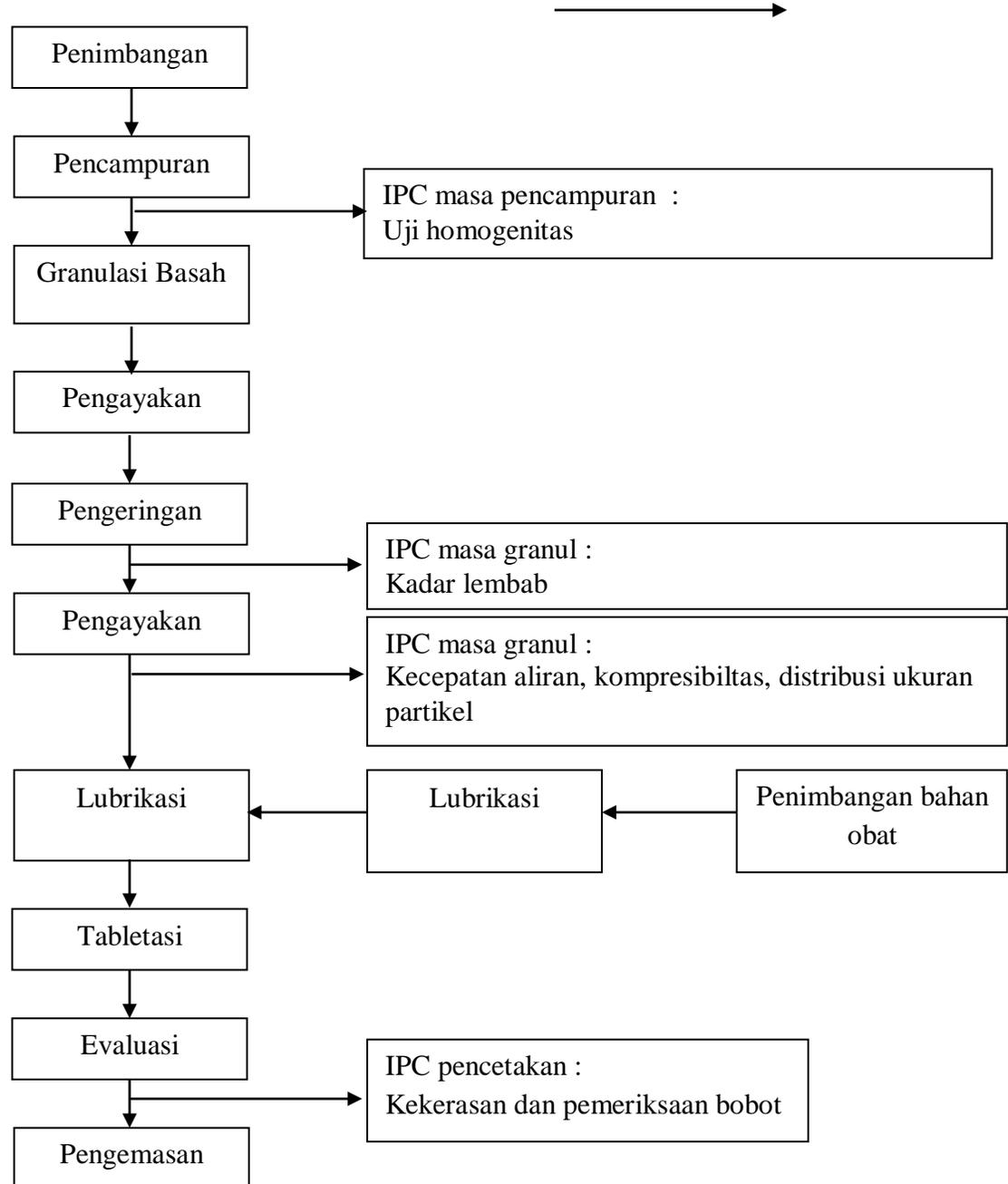
TABLET GRANULASI TERPISAH

7.1 TUJUAN

Tujuan praktikum ini adalah:

1. Mahasiswa memahami kriteria zat aktif yang akan diproduksi menjadi tablet menggunakan metode granulasi terpisah
2. Mahasiswa memahami kombinasi zat aktif dan kombinasi metode tabletasi yang dapat digunakan untuk membuat tablet dengan cara granulasi terpisah
3. Mahasiswa memahami dan dapat mengaplikasikan cara memproduksi tablet dengan metode granulasi terpisah
4. Mahasiswa memahami dan mengaplikasikan evaluasi massa siap kempa dan evaluasi tablet hasil metode granulasi terpisah

7.2 SKEMA



Gambar 7.1 Flow Chart Granulasi Terpisah

7.3 TEORI

Metode ini muncul untuk mengatasi tingginya harga bahan excipien yang memiliki indeks holding capacity yang tinggi. Sebagaimana telah dibahas sebelumnya, bahwa semakin tinggi nilai indeks holding capacity dari suatu bahan excipien, semakin tinggi pula harganya di pasaran farmasi. Jadi dengan menggabungkan beberapa bahan excipien yang awalnya masing-masing bahan memiliki indeks holding capacity rendah, setelah digabung dan mengalami proses granulasi, terciptalah suatu bahan excipien yang memiliki nilai indeks holding capacity tinggi dengan harga yang terjangkau.

7.4 FORMULA

Tiap tablet parasetamol 200 mg dan dexamethasone 0,5 mg

Bobot tablet 400 mg; dibuat 200 tablet

R/	Parasetamol	209 mg
	Amylum	75 mg
	Laktosa	89,5 mg
	Pasta kanji 10%	15 mg
	Dexamethasone	0,5 mg
	Aerosil	5 mg
	Mg stearat	5 mg
	Talk	10 mg

Fase dalam

Komposisi	1 tablet (mg)	1 batch (g)
Paracetamol	200	40
Amylum	75	15
Laktosa	89,5	17,9
Amylum pro pasta 20%	15	?

Fase Luar

Komposisi	1 tablet (mg)	1 batch (g)
Dexametasone	0,5	0,1
Aerosil	5	1
Mg Stearat	5	1
Amylum pro pasta 20%	10	2

7.5 PRAKTIKUM

7.5.1 Penkempaan tablet

1. Saring bahan baku;
2. Timbang bahan-bahan;
3. Buat mucilago amylum 10%;
Larutkan FDC dalam 50 ml aquadest, suspensikan amilum dalam larutan tersebut, tambahkan aquadest hingga 72 ml. Panaskan di atas kompor listrik sambil diaduk hingga terbentuk mucilago.
4. Campur parasetamol, amprotab internal, laktosa;
5. Tambahkan larutan pengikat terhadap campuran 4;
6. Aduk hingga diperoleh massa yang dapat dikepal;
7. Lakukan granulasi basah menggunakan ayakan mesh no 14;
8. Keringkan dalam lemari pengering selama 18 jam;
9. Lakukan granulasi kering terhadap granul yang telah dikeringkan dengan cara diayak menggunakan ayakan mesh no16;
10. Lakukan evaluasi granul (waktu alir, sudut istirahat, indeks kompresibilitas);
11. Tambahkan talk, erosil, dan dexamethasone, aduk hingga homogen;
12. Lakukan penkempaan.

BAB VIII

UJI DISOLUSI TABLET

8.1 TUJUAN

Tujuan praktikum ini adalah:

1. Mahasiswa memahami cara mengevaluasi disolusi sediaan tablet berdasarkan farmakope
2. Mahasiswa memahami teknik uji disolusi tablet
3. Mahasiswa mampu menganalisis profil disolusi sediaan tablet yang telah didisolusi

8.2 PENDAHULUAN

Selama seperempat abad terakhir uji disolusi telah muncul sebagai cara yang berharga untuk pengembangan formulasi, memantau proses manufaktur, menilai kualitas produk, dan dalam beberapa kasus untuk memperkirakan kerja in vivo sediaan oral bentuk padat. Uji disolusi ternyata menjadi uji penting untuk mengukur kerja produk obat (Dressman and Kramer, 2005).

Pemikiran awal dilakukannya uji hancurnya tablet didasarkan pada kenyataan bahwa tablet itu pecah menjadi partikel-partikel kecil sehingga daerah permukaan media pelarut menjadi lebih luas dan akan berhubungan dengan tersedianya obat di dalam cairan tubuh. Namun, sebenarnya uji hancur hanya menyatakan waktu yang diperlukan tablet untuk hancur di bawah kondisi yang ditetapkan dan lewatnya seluruh partikel melalui saringan berukuran mesh-10. Uji ini tidak memberikan jaminan bahwa partikel-partikel itu akan melepas bahan obat dalam larutan dengan kecepatan yang seharusnya. Itulah sebabnya uji disolusi dan ketentuan uji dikembangkan bagi hampir seluruh produk tablet. Laju absorpsi dari obat-obat bersifat asam yang diabsorpsi dengan mudah dalam saluran pencernaan sering ditetapkan dengan laju larut obat dari tablet. Bila yang menjadi tujuan adalah untuk memperoleh kadar yang tinggi di dalam darah maka cepatnya obat dan tablet melarut biasanya menjadi sangat menentukan. Oleh karena itu, laju larut dapat berhubungan dengan efikasi (kemanjuran) dari tablet dan perbedaan bioavailabilitas dari berbagai formula (Lachman, et al., 2008)

Dua sasaran dalam mengembangkan uji disolusi in vitro yaitu untuk menunjukkan pelepasan obat dari tablet kalau dapat mendekati 100% dan laju pelepasan obat seragam pada setiap batch dan harus sama dengan laju pelepasan dari batch yang telah dibuktikan berbioavailabilitas dan efektif secara klinis (Lachman, et al., 2008).

Perbedaan aktivitas biologis dari suatu zat obat mungkin diakibatkan oleh laju di mana obat menjadi tersedia untuk organisme tersebut. Dalam banyak hal, laju disolusi, atau waktu yang diperlukan bagi obat untuk melarutkan dalam cairan pada tempat absorpsi, merupakan tahap yang menentukan laju dalam proses absorpsi. Bila laju disolusi merupakan tahap yang menentukan laju, apapun yang mempengaruhinya akan mempengaruhi absorpsi. Akibatnya laju disolusi dapat mempengaruhi onset, intensitas, dan lama respons serta kontrol bioavailabilitas obat tersebut keseluruhan dari bentuk sediaannya (Ansel, 2005).

Laju disolusi obat dapat ditingkatkan dengan meningkatkan ukuran partikel obat. Laju disolusi pun juga ditingkatkan dengan meningkatkan kelarutannya dalam lapisan difusi. Cara-cara yang paling efektif dalam memperoleh laju disolusi yang lebih tinggi adalah menggunakan suatu garam yang larut dalam air dari zat induknya (Ansel, 2005).

9.3 PRAKTIKUM

9.3.1 Alat

Alat yang digunakan adalah termometer raksa, timbangan analitis, dissolution tester, dan spektrofotometer UV-Vis.

9.3.2 Bahan

Bahan yang digunakan adalah tablet CTM dan akuades.

9.3.3 Prosedur kerja

A. Pembuatan Spektrum Absorpsi

1. Buat larutan induk zat aktif dengan konsentrasi yang telah ditentukan terlebih dahulu ($A = 0.2-0.8$)
2. Ukur panjang gelombang maksimum zat aktif menggunakan spektrofotometer Uv/Vis

B. Pembuatan kurva baku

1. Buat 6 seri larutan dengan variasi konsentrasi dari larutan induk yang telah dibuat di atas
2. Hitung absorbansi masing-masing larutan pada panjang gelombang maksimumnya
3. Buat kurva antara absorbansi terhadap konsentrasi

C. Disolusi Obat

1. Ke dalam bejana disolusi dimasukkan akuades sebanyak 500 ml kemudian dipanaskan hingga suhu $37^{\circ}\pm 0,5^{\circ}\text{C}$.
2. Tablet CTM dimasukkan ke dalam bejana disolusi kemudian diputar dengan kecepatan 50 rpm.
3. Sampel diambil sebanyak 5 ml pada selang waktu 5, 10, 15, 20, 30, 45, dan 60 menit.
4. Setiap sampel yang diambil lalu digantikan dengan medium disolusi sebanyak 5 ml.
5. Sampel yang diambil diukur absorbansinya dan ditentukan kadarnya.

DAFTAR PUSTAKA

- _____, 1995. Farmakope Indonesia. Jakarta : Departemen Kesehatan Indonesia.
- Lachman, Leon and Joseph B. Schwartz, 1989 Pharmaceutical Dosage Forms Tablets. Volume 1. Edited by Herbert A. Lieberman, Marcel Dekker Inc. New York. Page 1-245.
- Sadik, Farid. 1984. Tablets : Dispensing On Medicine. Edited by Robert E. King, Mack Publishing Company, Pennsylvania. Page 52-72.
- Plaxco, James M. 1984. Suppo : Dispensing On Medicine. Edited by Robert E. King, Mack Publishing Company, Pennsylvania. Page 87-99.